

## KAPITEL 7

# Hormoner og stress

*Åse Marie Hansen  
Anne Helene Garde  
Jytte Molin  
Christensen  
Lisbeth E. Knudsen*

# Hormoner og stress

En række undersøgelser har vist, at psykosociale påvirkninger og/eller bevægeapparattbelastninger kan føre til ændringer i hormonkoncentrationer i blod, urin og sput. Det er hensigtsmæssigt i forbindelse med korterevarende stresspåvirkninger, hvor der kræves en aktivering af kroppens beredskab gennem det sympatiske nervesystem: hjerteslagsrytmen og blodtrykket stiger, blodsukker mobiliseres fra glykogendepoter i leveren og transporteres med blodet til den arbejdende tværstribede muskulatur, samtidig hæmmes blodtilførslen til indvolde og hud. En langvarig aktivering af det sympatiske nervesystem som følge af længevarende stress er derimod skadeligt, idet kroppen har brug for genopbygning. Den hormonelle status er i mange tilfælde afgørende for, hvilken effekt et fremmed stof har på organismen. Her kan afgiftningsenzymmer spille en rolle. Enzymer som superperoxid dismutase og katalase indgår i reguleringen af hydrogenperoxid, som via nedbrydning af reaktive oxygenmolekyler forårsager uoprettelige vævsskader og en reduktion af reservekapaciteten.

Hormoner er kemiske signalsubstanser, som koordinerer aktiviteten af de forskellige celler i multicellulære organismer (endokrine system). Hormoner syntetiseres i specialiserede væv (kirtler), secerneres direkte i blodstrømmen og transporteres til deres virkningssted, hvor de virker ved specifikt at ændre aktiviteten i specielle celler og væv (målceller). Hormoner har til hovedrolle at kontrollere og regulere reproduktion, vækst og udvikling, vedligeholdelse af det indre miljø samt produktion, udnyttelse og oplagring af energi. De tre væsentligste ekstracellulære kommunikationssystemer er det endokrine system, nervesystemet og immunsystemet. De tre systemer kommunikerer ekstensivt og har virkningsmekanismer med mange fælles træk.

Ved akut stress aktiveres endokrinologiske eller adfærdsmæssi-

ge mekanismer i individet for at neutralisere effekten af eller for at tilpasse sig en stressor. Formålet med denne stressreaktion er at genoprette ligevægten (homeostasen) i individet. Så længe individet er i stand til at opretholde homeostasen, vil kroppens normale status være etableret.

Ved kronisk stress kan individet ikke eliminere den pågældende stressor eller tilpasse sig den. Basalt set er kronisk stress karakteriseret ved, at nogle biokemiske processer aktiveres, og andre deaktiveres, således at den endokrine balance forskydes. Denne tilstand menes at kunne medvirke til udvikling af bl.a. hjerte-karsygdomme, allergi, kræft og hjerneskader.

Det er væsentligt at skelne mellem på den ene side stress, som en individtilstand, og på den anden side en stressor (en belastning), som fx monotont tempoarbejde, der kan være årsag til stresstilstanden. En stressor er en ydre påvirkning eller belastning (psykisk/fysisk), som overstiger individets personlige evner og derved fremkalder en stressreaktion.

For at undersøge effekten af en stressor er det væsentligt at skelne mellem akut og kronisk stress. Akut fysiologisk stress er kendetegnet ved en stigning i urinudskillelsen af adrenalin, noradrenalin og kortisol, også kaldet de akutte stresshormoner.

Psykologisk stress er en individtilstand, der er kendetegnet ved anspændthed (arousal) og ulyst.

I dette kapitel vil udvalgte hormoner eller metaboliske slutprodukter blive gennemgået fysiologisk sammen med eksponering fra udvalgte stressorer. En biomarkør er her defineret som en biologisk indikator for de ændringer i organismen, som påvirkninger forårsager.

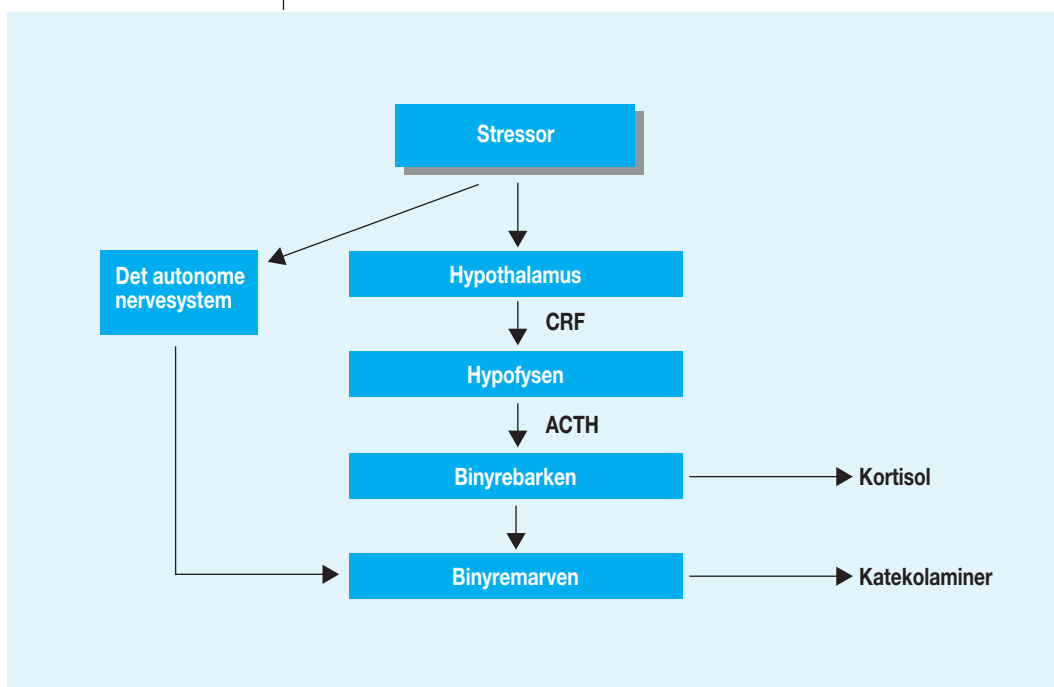
## Effekter af stress på fysiologiske processer

Det kan være hensigtsmæssigt at opdele de biokemiske processer i kroppen i kataboliske og anaboliske processer. Generelt er kataboliske processer nedbrydende, således at der frigøres energi, mens anaboliske processer er opbyggende. Processerne reguleres bl.a. af hormoner. Katekolaminer (adrenalin, noradrenalin, dopamin), kortisol, hæmoglobin-A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), kolesterol og betaendorfin relaterer sig til de kataboliske processer, mens dehydroepiandrosteron, testosteron og østradiol er anaboliske steroide, som har betydning for muskelopbygningen og hermed relaterer

sig til anaboliske processer. Nedenfor er angivet eksempler på biomarkører opdelt efter, hvilke biokemiske processer de er knyttet til:

- ◆ markører for kataboliske processer: *adrenalin*, *noradrenalin*, *kortisol*, *HbA<sub>1c</sub>*, *kolesterol* og *beta-endorfin*
- ◆ markører for anaboliske processer: *dehydroepiandrosteron-sulfat*, *testosteron*, *somatotropin* og *østrogen*
- ◆ markører for andre fysiologiske processer: *thyroxin*, *prolaktin* og *melatonin*
- ◆ markører for påvirkninger af immunsystemet: *akutfaseproteiner*, *cytokiner*, *heat-shock-proteiner* og *immunglobulin-A*
- ◆ markør for oxidative skader: *8-hydroxydeoxyguanosine*.

Stressorer kan påvirke hypothalamus - hypofyse - binyrebark (HPA-aksen) og det autonome nervesystem (se fig 7.1). Frigivelse af adrenalin fra kromaffincellerne i binyremarven og frigivelse af glukokorticoider (fx cortisol) fra binyrebarken er to essentielle neuroendokrine respons. Adrenalin og cortisol stimulerer bugspytkirtlen til frigivelse af glukagon og omdannelse til glucose.



Figur 7.1. Diagram over effekter af stressorer på HPA-aksen og det autonome nervesystem.

Frigivelse af kortisol hæmmer desuden en række signalsubstanser, der er nødvendige for immunsystemets funktion. Blandt disse er prostaglandiner, tumor nekrosis faktor, plasminogen-aktivatører og forskellige cytokiner. Aktivering af binyrebarksteroidhormonerne reflekterer en aktivering af hypothalamus, der stimulerer hypofyseforlappen til frigørelse af ACTH (adrenokortikotrop hormon) og ADH (anti-diuretisk hormon). I hypofysen frigøres også det luteiniserende hormon (LH), der styrer progesteron- og testosteronproduktionen.

Da forskellige biokemiske processer indgår i et komplekst samspil, kan effekten af en stressor ofte måles ved ændringer i koncentrationer af hormoner eller markører for andre metaboliske processer i individet.

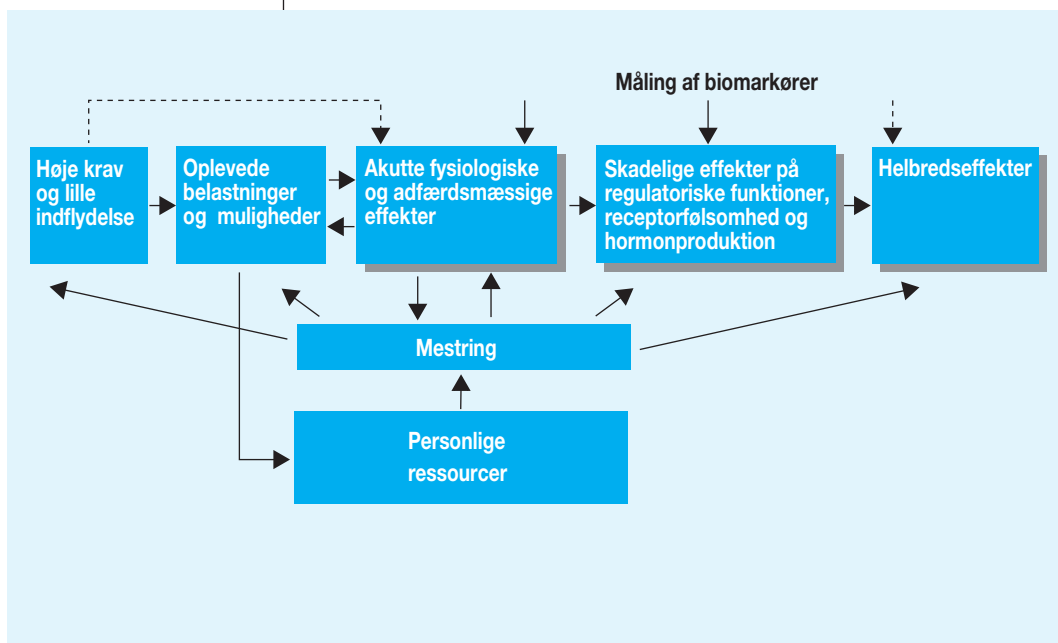
## Samspil mellem påvirkninger fra stressorer og effekter

Krav og påvirkninger i arbejdsmiljøet indgår i et komplekst samspil, der påvirker helbredet. Et krav om at udføre, regulere og/eller styre en arbejdshandling er ikke i sig selv belastende. Hvorvidt kravet bliver til en belastning, afhænger bl.a. af,

- ◆ om der er forhindringer eller manglende ressourcer til at imødekomme kravet
- ◆ om kravet er et overkrav, dvs overstiger individets kapacitet.

Et enkelt krav kan være et overkrav ved at kræve stor anstrengelse, eller gentagelse af krav kan samlet blive et overkrav, både bevægelsesmæssigt og mentalt, fx er det anstrengende at koncentrere sig om det samme i lang tid.

Fig. 7.2 viser en model for samspillet mellem påvirkning, ressourcer og effekter. Modellen har syv elementer: arbejdsmiljøets krav/påvirkninger, oplevet arbejdsmiljø, umiddelbare effekter, langsigtede helbredsvirkninger, mestringsmåder, individuelle ressourcer og social støtte. Nogle indgår i vekselvirkninger med hinanden. Det antages, at de umiddelbare (akutte og subakutte) effekter virker tilbage på oplevelsen af arbejdsmiljøets krav/påvirkninger, fx kan smerte føre til beslutning om handling til bedre at klare belastningerne. Umiddelbare effekter opdeles i *akutte fysiologiske effekter*, fx hormonale ændringer, samt *adfærdsmæssige effekter*, fx øget anvendelse af stimulerende midler, ulykker og sygefravær.



Figur 7.2. Samspil mellem påvirkning, ressourcer og effekter.

Langtidseffekter opdeles i effekter på regulatoriske funktioner, receptorfølsomhed og hormonproduktion. Langtidseffekter vil medføre, at det endokrinologiske system er i en kronisk aktivt-tilstand for at genoprette homeostasen.

## Målbare effekter af stresspåvirkninger. Udvalgte metaboliske markører i enkelte undersøgelser

### Stress og kataboliske processer

Adrenalin, noradrenalin og kortisol er eksempler på biomarkører for kataboliske processer. Andre metaboliske stoffer som glukeret hæmoglobin, kolesterol og beta-endorfin vil kunne anvendes som biomarkører for kataboliske processer, idet de er energikilder eller reflekterer glucosefrigørelsen fra depoter i individet (tabel 7.1).

| Fysiologisk rolle           | Biomarkør   | Biologisk medie    | Eksponering  | Effekt                            |
|-----------------------------|---|--------------------|--|-----------------------------------|
| Kataboliske processer       | Katekolaminer   | Blod, urin         | Korttidsstress   | ↑                                 |
|                             | Kortisol  | Blod, urin og spyt | Korttidsstress<br>Længerevarende stress                                  | ↑<br>↓                            |
|                             | Hæmoglobin A <sub>1c</sub>                                    | Blod               | Længerevarende stress  | ↑                                 |
|                             | Kolesterol og triglycerider                                   | Blod               | Længerevarende stress  | ↑                                 |
| Anaboliske processer        | Testosteron og østrogen                                       | Blod               | Korttidsstress<br>Længerevarende stress                                  | ↓<br>↑↓                           |
|                             | DHEA-S  | Blod og urin       | Længerevarende stress  | ?                                 |
|                             | Somatotropin  | Blod og urin       | Korttidsstress   | ?                                 |
| Andre metaboliske processer | Thyroxin  | Blod               | Korttidsstress   | ↑                                 |
|                             | Prolaktin   | Blod               | Korttidsstress<br>Aktiv coping<br>Passiv coping<br>Længerevarende stress | ↓<br>↑<br>↑<br>?                  |
|                             | Melatonin   | Blod og urin       | Korttidsstress   | ↑                                 |
|                             | β-endorfin  | Blod               | Korttidsstress   | ?                                 |
|                             | Immunsystemet   | Immunoglobuliner   | Blod og spyt   | For blod<br>længerevarende stress |
|                             | Akutfaseproteiner,<br>cytoleukiner og<br>heat shock proteiner | Blod               | Korttidsstress   | ?                                 |
| Oxidative damage            | 8-hydroxydeoxyguanosin  | Urin               | Længerevarende stress  | ?                                 |

Tabel 7.1. Oversigt over biomarkør-respons på korttids- og længerevarende stress.

### Adrenalin og noradrenalin

Disse stoffer udskilles fra binyremarven og føres via blodet til leveren. Adrenalin stimulerer nedbrydning af glykogen til glucose og regulerer herved blodsukkerkoncentrationen. Adrenalin stimulerer også nedbrydning af glykogen i musklerne til mælkesyre. I forbindelse med en forestående akut belastende situation vil øget katekolaminfrigørelse føre til mobilisering af ressourcer til at kunne klare situationen. Noradrenalin fungerer som neurotransmitter i det sympatiske nervesystem.

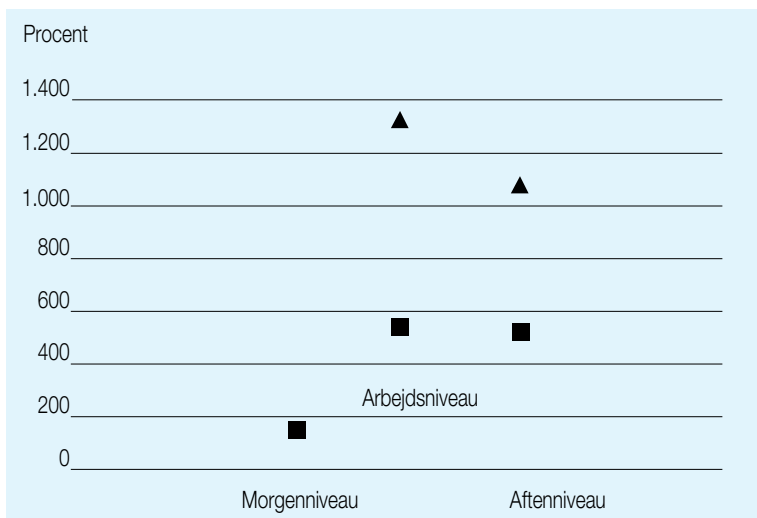
Katekolaminer udskilles via urinen frit eller bundet til sulfat. Normalt udskilles mindre end 0,2 µmol adrenalin hhv 0,6 µmol noradrenalin pr døgn. Mænd udviser højere plasma-adrenalinniveauer end kvinder. Betydningen heraf er ukendt. Udskillelse af adrenalin og noradrenalin stiger med alderen hos i øvrigt raske

personer, hvilket bl.a. skyldes langtidseffekt af rygning på kredsløbet. Hos fysisk trænedede personer kan ses meget høje plasmakatekolaminkoncentrationer ved maksimal fysisk udfoldelse. Plasmanoradrenalin-koncentrationen i hvile hos trænedede personer i forhold til ikke-trænedede personer er ikke væsentlig ændret. Derimod ses højere plasmaadrenalin-koncentrationer hos trænedede personer i hvile end hos utrænedede personer. Endvidere tyder kredsløbsundersøgelser på, at blodtryksstigningen ved psykisk stress er mindre hos trænedede end hos fysisk utrænedede personer. Psykisk stress vil ofte være ledsaget af puls- og blodtryksstigning, karsammentrækning i perifere organer og i hud, en øget muskelgennemstrømning og stigning i plasmakatekolaminniveauet. Den blodtryksstigning, man ser, skyldes ikke direkte stigningen i plasmaadrenalin, men derimod aktivering af de sympatiske nerver til forskellige organer, herunder hjertet og binyrer. Noradrenalin-koncentrationen i underarmens veneblod afspejler noradrenalins neurotransmitterfunktion og især muskelsympatikusaktiviteten. Muskelsympatikusaktiviteten spiller en afgørende rolle for blodtryksregulationen ved stillingsændringer, fysisk arbejde, fødeindtagelse mv.

Der ses en betydelig døgnvariation i både plasma- og urinniveau, fra laveste værdi om morgenen, stigende over arbejdsdagen og faldende til lidt over morgenniveauet om aftenen. Denne døgnvariation har stor praktisk betydning for prøvetagningstidspunkt, og mange inden for arbejdsmiljøovervågning arbejder derfor med opsamling af urinprøver over 24 timer, eller opsamling af døgnurin. Den biologiske halveringstid for katekolaminer i blod er mindre end 2 minutter, hvilket gør brugen af plasmakatekolaminniveauet uegnet til vurdering af en eksponering over en arbejdsdag.

Adrenalin- og noradrenalinmålinger i urin kan anvendes på flere måder. Målte niveauer på en arbejdsdag kan sammenlignes med en fridag eller på gruppebasis mellem udvalgte grupper. Målingerne kan også relateres til stigning i koncentrationen i forhold til en basisværdi, fx morgenværdien, og sammenlignes med en tilsvarende stigning på en fridag eller på gruppeniveau i forhold til en kontrolgruppe. Endvidere kan man se på forskellen mellem arbejdsniveau og afteniveau i forhold til tilsvarende prøvetagningstidspunkter på en fridag.

Fig. 7.3 er et eksempel på, hvordan resultater kan evalueres. I dette eksempel er to hold af renovationsarbejdere, bestående af hver tre personer, fulgt i 4 arbejdsdage. Det ene hold indsamler affald i områder med affaldscontainere, og det andet hold indsamler affald i områder med affaldsspande. Den gennemsnitlige koncentration af adrenalin (standardiseret med kreatinin) i morgenerinen (før kl. 6.00) er brugt som basisniveau og sat til 100%.



- ▲ Indsamling af containere
- Indsamling af spande

Figur 7.3. Stigning i adrenalin i urin ved indsamling af affald.

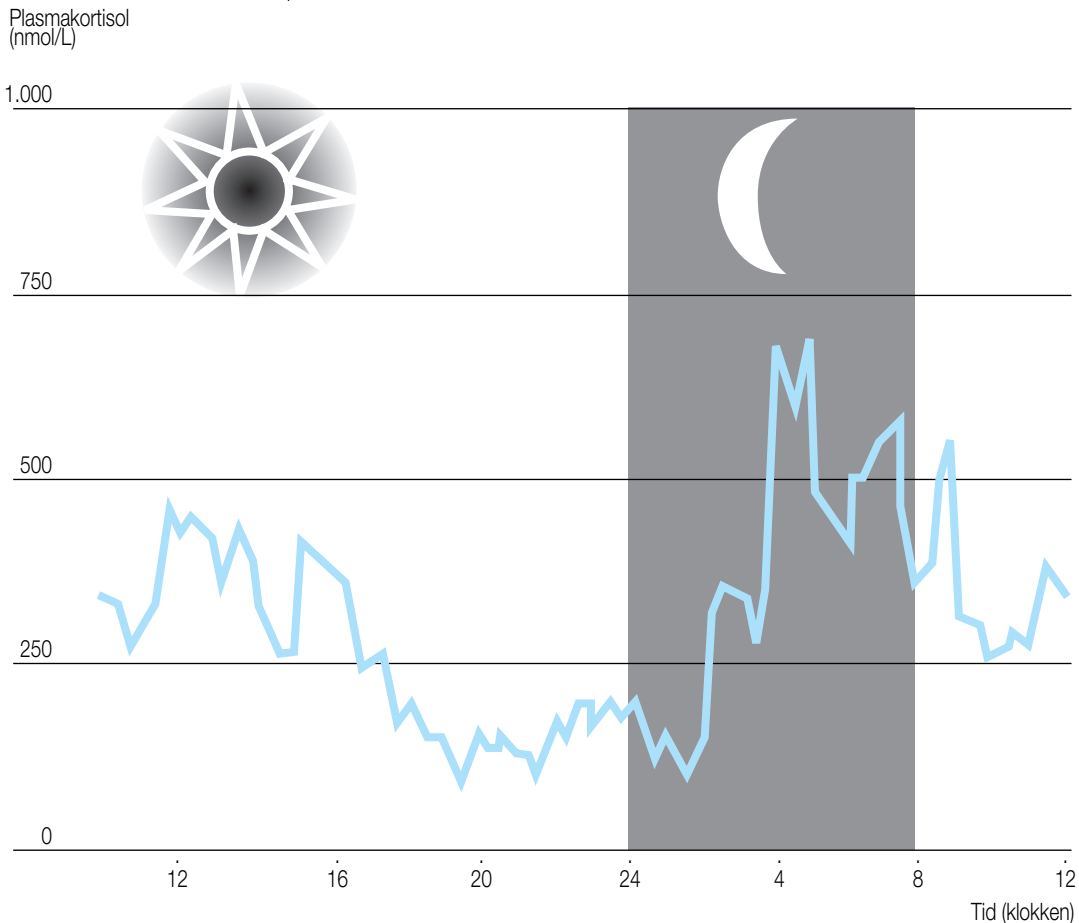
Arbejdsniveauet (fra kl. 6 til kl. 14.00) er beregnet som den gennemsnitlige stigning i katekolaminniveauet i arbejdstiden. Aftenniveauet (fra kl. 19 til kl. 24.00) er beregnet som den gennemsnitlige stigning fra morgenniveauet til aftenniveauet.

Figuren viser, at ved indsamling af containere er den gennemsnitlige katekolaminkoncentration (arbejdsniveauet og aftenniveauet) i urin dobbelt så høj som ved indsamling af spande.

### Kortisol

Kortisol er et steroid, der dannes i binyrebarken under indflydelse af ACTH. ACTH reguleres af CRF. Når kortisol i blod stiger, hæmmes frigørelsen af ACTH og CRF (negativ feedback). Kortisol spiller først og fremmest en rolle i kulhydrat-, protein- og fedtstofskiftet og mindsker kapillærpermeabiliteten. Kortisol har endvidere en anti-inflammatorisk virkning ved fx at dæmpe alle betændelsesreaktioner. Over længere tid vil kortisol reducere vævenes forsvarsmekanismer over for infektioner og forsinke sårheling.

Kortisol udviser en betydelig døgnvariation, idet koncentrationen er højest ved opvågning og herefter jævnt faldende i løbet af dagen (fig. 7.4). Over denne døgnrytme findes 6-8 sekretoriske perioder med uregelmæssig frekvens og amplitude (nogle mener, der er 15 sekretoriske perioder). Kortisol findes dels proteinbundet og dels "frit" non-proteinbundet i plasma og urin.

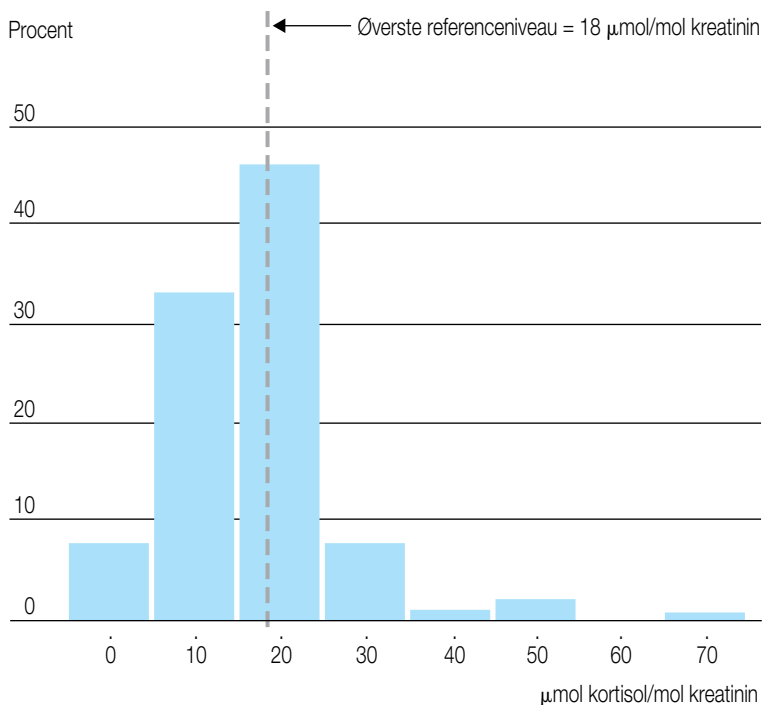


Figur 7.4. Døgnvariation for kortisol i plasma. (Medicinsk kompendium, 1994).

Kun den frie del er aktiv. Det frie kortisol i plasma er i diffusionslignevægt med kortisol i ekstracellulærfasen og er derfor et udtryk for kortisolaktiviteten i organismen. Alder og køn spiller ingen praktisk rolle for koncentrationen af kortisol.

Psykisk stress medfører en stigning i plasmakortisol. Det er dog karakteristisk, at stigningen er langsommere end stigningen i plasmaadrenalin, og der kræves større stimulering. Den biologiske betydning af en øget kortisolsekretion i "stresssituationer" er ikke fuldt afklaret. Hovedvirkningen synes at bestå i en sikring af glucoseproduktionen i organismen, specielt til hjernen, samtidig med at det inflammatoriske respons holdes på et for organismen acceptabelt niveau.

Halveringstiden for kortisol i plasma er 80 minutter. Pga den



Figur 7.5. Kortisol i urin hos 99 syersker.

korte halveringstid og døgnvariationen (herunder de sekretoriske perioder) kan det være vanskeligt at fortolke resultater af kortisolmålinger i plasma. Et bedre mål for udsættelse for stressorer i arbejdsmiljøet er kortisolkoncentrationen i urin. Fig. 7.5 viser et eksempel på kortisoludskillelsen i urin hos en gruppe syersker. Kortisoludskillelsen er beregnet i  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin, som den gennemsnitlige udskillelse over 24 timer. De målte koncentrationer er sammenlignet med referenceniveauet hos voksne (28-276  $\text{nmol/døgn}$ ), omregnet til  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin. Det er antaget, at et individ i gennemsnit udskiller 1,5 L urin og 10  $\text{mmol/L}$  kreatinin. Ca 40% af syerskerne ligger over det øverste referenceniveau. Tidligere studier har vist, at lav kontrol over eget arbejde medfører en stigning i kortisolniveauet.

Kortisol i spyt har også været relateret til andre effektmål, fx forhøjet blodtryk og hjertefrekvens. Der er fundet signifikant højere niveauer hos personer med forhøjet blodtryk og hjertefrekvens i forhold til en kontrolgruppe, hvilket kunne indikere, at spytkortisol kan anvendes som markør for længerevarende påvirkninger.

*HbA<sub>1c</sub>*

Vedvarende forhøjet blodglucose medfører øget glykering af peptider og proteiner, bl.a. hæmoglobin. Af de glykerede hæmoglobinfraktioner foretrækkes at måle HbA<sub>1c</sub>, idet koncentration af HbA<sub>1c</sub> ikke hos normale individer er afhængig af alderen. HbA<sub>1c</sub> i blod anvendes bl.a. som et mål for ændringer af glucosemetabolismen i diabetespatienter og kan derfor anvendes til screening af diabetes mellitus. HbA<sub>1c</sub> benyttes som et meget præcist mål for den tidsvægtede blodglucosekoncentration for de forudgående 6-8 uger. HbA<sub>1c</sub> udtrykkes i procent af den totale hæmoglobinmængde. Referenceintervallet for HbA<sub>1c</sub> i blod er 3,4-6,1% af total hæmoglobin. HbA<sub>1c</sub> har en halveringstid i blodet, der svarer til hæmoglobinet halveringstid, dvs ca 120 dage. I forbindelse med måling af HbA<sub>1c</sub> skal man være opmærksom på forskelle i mønstre af hæmoglobinfraktioner hos forskellige etniske grupper.

En stresspåvirkning vil, som følge af stimulering af hypofysen, binyrerne via ACTH og bugspytkirtlen via adrenalin, øge frigivelsen af glukagon og hermed øge koncentrationen af glucose (fig. 7.1). En langvarig udsættelse for en stressor vil derfor kunne måles i den gennemsnitlige blodglucosekoncentration. Flere undersøgelser peger på, at niveauet af HbA<sub>1c</sub> i blod stiger ved øget psykisk arbejdsbelastning. Til vurdering af HbA<sub>1c</sub> måleresultater sammenlignes måleresultater almindeligvis med kontrolmålinger på det samme individ.

*Plasmalipider, kolesterol og triglycerider*

Disse har ligeledes været anvendt i arbejdsmiljøundersøgelser af forskellige stressorer. Kolesterol og triglycerider kan indtages med føden, men produceres primært i organismen. Størstedelen af kolesterol, ca 2/3, findes i plasma som LDL- (lav-densitetslipoprotein) kolesterol og ca 1/3 som HDL- (høj-densitetslipoprotein) kolesterol. Kolesterol er et essentielt mellemprodukt for steroidhormonerne, fx testosteron og østradiol samt for D-vitamin dannelsen i huden. Koncentrationen af totalcholesterol varierer ikke med omstændighederne for prøvetagningen.

Det er velkendt, at forhøjet LDL-kolesterolniveau over lang tid kan give åreforkalkning. Referenceniveau for LDL-kolesterol er for mænd/kvinder i alderen 20-40 år omkring 1,7-4,9/1,5-4,5 mmol/L og i alderen 40-60 år 2,3-5,3/1,9-5,4 mmol/L. Referenceniveau for HDL-kolesterol er for mænd/kvinder i alderen 20-40 år 0,8-1,4/0,8-1,7 mmol/L og i alderen 40-60 år 0,7-1,6/0,8-1,9. Plasmakolesterolniveauet stiger svagt med alderen, og mænd udviser lidt lavere niveauer end kvinder.

Plasmakolesterolniveauerne er i et ældre studie fulgt hos 39 skatte- og selskabsrevisorer i 5 måneder. Der var signifikant

højere plasmakolesterolniveau i perioder med stor arbejdsbelastning for begge grupper. For selskabsrevisorer var januar og april præget af stor arbejdsbelastning, mens juni var præget af moderat arbejdsbelastning. Skatterevisorer havde den mest belastede arbejdsperiode i april. Der blev samtidig observeret stigende blodkoagulationstid for begge grupper i april. Dette fund er dog ikke bekræftet i nyere studier.

### *Beta-endorfin*

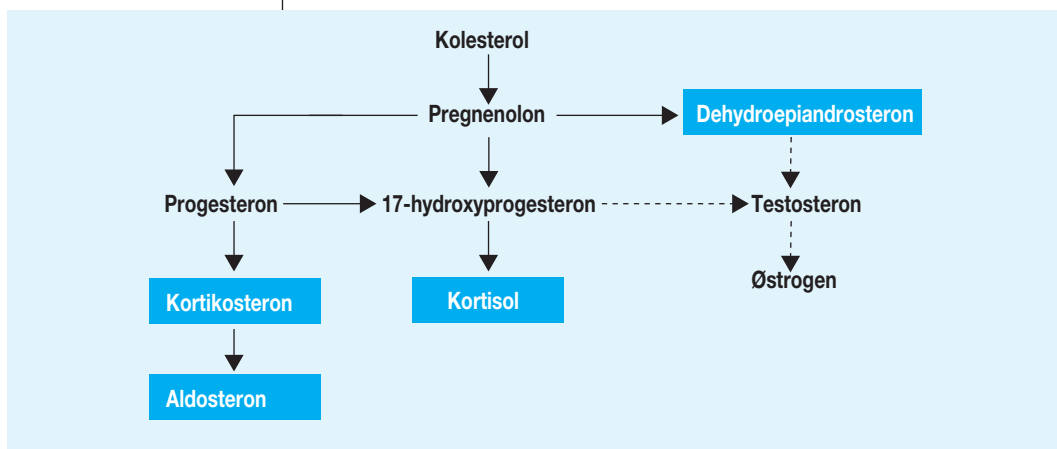
Beta-endorfin er et peptid-hormon, der secernerer fra hypofyseforlappen. Beta-endorfin stammer fra samme forstadium som ACTH, der regulerer kortisolsekretionen. Syntesevejen er dog forskellig. Nogle undersøgelser viser en sammenhæng mellem ACTH og beta-endorfin, andre undersøgelser viser ingen sammenhæng. Beta-endorfin virker smertehæmmende ved at hindre smerteimpulserne i at nå de smerteopfattende centre i centralnervesystemet.

Forhøjede koncentrationer af beta-endorfin øger fedtnedbrydning og reducerer herved forbrug af glucose og muskelglykogen. Beta-endorfin aktiverer immunsystemet, fx antistofproducerende celler, men undertrykker produktionen af IgG. Beta-endorfin og ACTH stiger under hårdt fysisk arbejde (> 60% VO<sub>2</sub>max) og top-er, kort tid efter at påvirkningen er ophørt. Der findes ikke i øjeblikket følsomme og pålidelige analysemetoder til måling af beta-endorfin i blod i normalområdet. Beta-endorfinudskillelsen i centralnervesystemet er væsentlig større. Det er dog ikke i arbejdspladsundersøgelser muligt at indsamle prøver fra cerebrospinalvæsken.

## Stress og anaboliske processer

Ved anaboliske processer dannes i individet større molekyler ud fra mindre molekyler. Disse større molekyler anvendes på celledniveau som opbyggende elementer eller til at udføre specielle funktioner. Hormoner, som initierer disse anaboliske processer, kaldes anaboliske hormoner. Nogle hormoner omdannes til andre mere aktive hormoner, mens andre blot inaktiveres i forbindelse med en signaloverførsel. Mange af disse hormoner er anaboliske steroider. Steroid henviser til kerneelementet i hormonerne. Alle naturligt forekommende steroidhormoner er dannet ud fra kolesterol (fig 7.6).

Syntese og sekretion af fx dehydroepiandrosteron (DHEA), testosteron og østrogen er medieret af ACTH (se fig. 7.1), koncentrationen af mineral-ioner og næringsstoffer, der omgiver den endokrine celle, og af et effekthormon dannet af de underordne-



Figur 7.6. Dannelse af steroidhormoner ud fra kolesterol.

de kirtler. Effekthormoner kan fx regulere sekretionen af andre hormoner.

Anaboliske steroider bruges af nogle idrætsfolk for at øge muskelmassen og muskelstyrken. Østrogen har dog kun en svag anabolisk effekt og øger kun mængden af fedtvæv. Testosteron og østrogen cirkulerer delvis bundet til et transportprotein, seksualhormon-bindende protein, hvor niveauet er afgørende for den frie fraktion. Alle østrogener dannes via enzymatisk omdannelse af androgener, fx er delta-4 androstendion et forstadium til testosteron, men kan omdannes til østrogen vha enzymet aromatase.

#### DHEA

DHEA er et steroidhormon, der fortrinsvis produceres i binyrerne (80-90%) og til dels i testiklerne (10-20%). DHEA secernerer fra binyrerne som det vandopløselige og kemisk mere stabile dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S). DHEA-S findes i 300-500 gange højere koncentration end DHEA. DHEA-S er inaktivt og anvendes som lager for DHEA. DHEA har en direkte indflydelse på lipidsyntesen og immunsystemet samt en indirekte effekt ved at indgå i syntesen af kønshormonerne testosteron og østrogen.

DHEA er på den ene side et anabolisk steroid og må derfor forventes at relatere til fysisk stress, men samtidig syntetiseres DHEA i binyrebarken, der også udskiller adrenalin og kortisol, og kan derfor forventes at være relateret til en psykisk påvirkning. DHEA udskilles via nyrerne som DHEA, DHEA-glucuronid, androsteron og DHEA-S. Der er betydelig køns- og aldersvariation. Niveau af plasma DHEA-S hos mænd i alderen 20-40/40-60 år er 3,0-12,0/1,0-10,0  $\mu\text{mol/L}$  og hos kvinder før/efter menopause 1,2-9,5/0,5-4,5  $\mu\text{mol/L}$ . Plasma DHEA-S falder med alderen.

DHEA og DHEA-S udviser kun lille døgnvariation med en ringe stigning i morgentimerne. Halveringstiden for DHEA-S i serum er 8-11 timer og for DHEA 30-60 minutter.

Undersøgelser tyder på, at nedsat koncentration af DHEA-S er relateret til forhøjet blodtryk og risiko for hjerte-karsygdomme. DHEA-S er derfor en interessant biomarkør at måle i forbindelse med arbejdspladsundersøgelser, hvor risikoen for hjerte-karsygdomme ønskes belyst.

#### *Testosteron og østrogen*

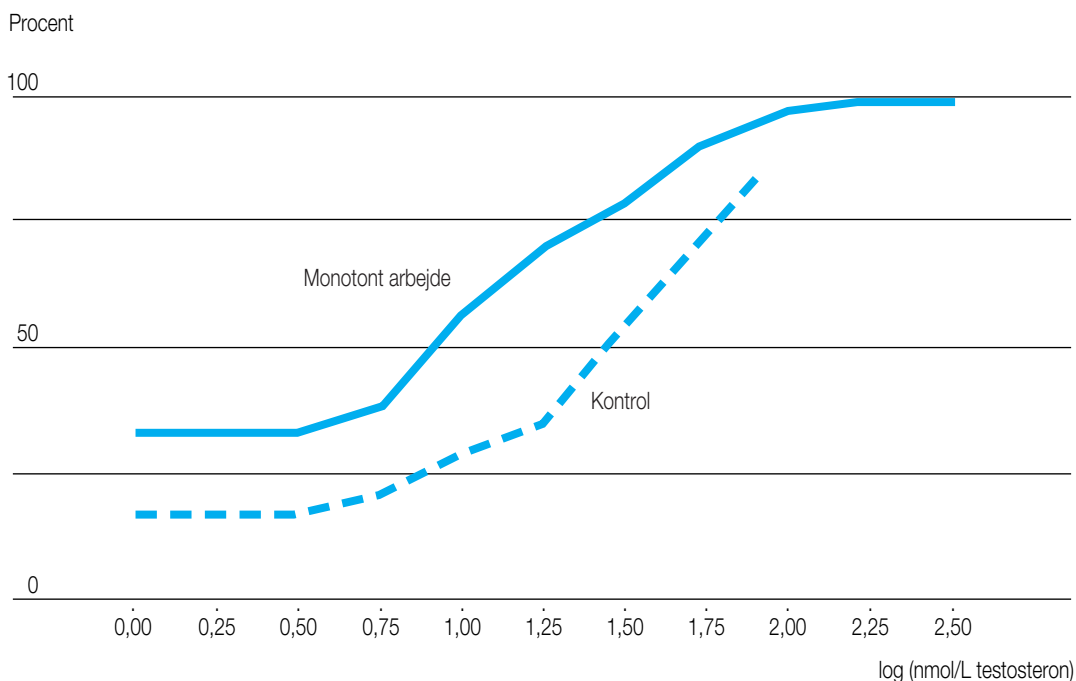
Testosteron og østrogen er kønshormoner med anaboliske effekter. De dannes i hhv testikler og æggestokke samt binyrebarken og perifert i forskellige væv ud fra forskellige forstadier. Dannelsen og sekretionen af testosteron stimuleres af luteiniserende hormon (LH) (fig. 7.1), og testosteron deltager i sin egen regulering ved et negativt feedback på hypofysens produktion og udskillelse af LH.

Mænd har ca 10 gange højere koncentration af testosteron i serum end kvinder. Koncentrationen af frit testosteron er stærkt afhængig af alderen og er for prøver taget mellem kl. 8 og kl. 10, 220-530 pmol/L for mænd og < 14,5 pmol/L for kvinder. Hos kvinder ses forhøjet testosteron ved bl.a. menstruationsforstyrrelser og infertilitet. For både kvinder og mænd falder østrogen med alderen, mest hos kvinder. Koncentrationen af østrogen varierer med menstruationscyklus.

Døgnvariation af testosteronkoncentrationen er ikke af praktisk betydning i relation til prøvetagning, dog er den let forhøjet i de tidlige morgentimer. Serumøstrogen vil være mindre egnet at måle i forbindelse med stressorer i arbejdsmiljøet pga af den store biologiske variation i forhold til menstruationscyklus og dermed store usikkerhed ved prøvetagningen. Ved at anvende testosteron som biomarkør er det derimod lettere at planlægge et måleforløb. Det kan dog være et problem at finde egnede analysemetoder, der er følsomme nok til at måle testosteron i serum hos kvinder.

En påvirkning fra en stressor medfører fald i LH og follikelstimulerende hormon, og dermed lavere niveauer af anaboliske hormoner. I en undersøgelse af intervention på forskellige kontorarbejdspladser fandtes signifikant stigning i testosteron hos den gruppe, der arbejdede positivt og aktivt med organisationsændringerne, sammenlignet med de passive grupper. De højeste niveauer af testosteron blev fundet hos kvinder, der rapporterede god egenindflydelse på eget arbejde. Endvidere viser tidligere undersøgelser lavere serum testosteronniveauer ved vedvarende fysisk træning. Hos en gruppe kvinder, der arbejdede ved processer med monotont arbejde og lav fysisk belastning,

blev fundet et signifikant lavere testosteronniveau i forhold til en gruppe kvinder, der ikke havde monotont arbejde (fig. 7.7). Dette kunne forklares ved, at lav fysisk belastning mobiliserer energi og nedsætter metabolismen med lavere serum testosteron til følge.

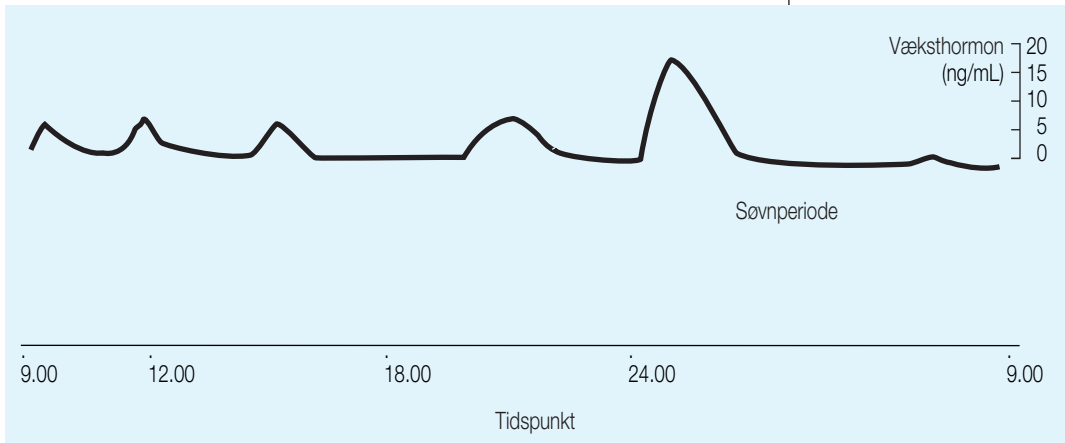


Figur 7.7. Frekvensfordeling af to jobgrupper mht testosteronkoncentrationen i serum.

#### *Somatotropin (væksthormon)*

Somatotropin dannes i hypofyseforlappen og kontrolleres primært af to hormoner fra hypothalamus, et hormon, der hæmmer, og et hormon, der stimulerer sekretionen. Med et system, der både hæmmer og stimulerer, vil niveauet af somatotropin til ethvert tidspunkt reflektere den relative grad af både stimulering og hæmning. Somatotropin udskilles fortrinsvis om natten (400-1000 pmol/L). Hos ikke-stressede personer, der spiser normalt, vil meget lidt væksthormon blive udskilt i løbet af dagen (fig. 7.8). Somatotropin fremmer vækst af knoglevæv, bruskvæv og bindevæv.

Somatotropin er sparsomt undersøgt i forbindelse med arbejdsbetingede stressorer. En tidligere undersøgelse viser ingen korrelation mellem væksthormon i plasma og antal sygdomsperioder. Ved kortvarig psykisk påvirkning i laboratorieforsøg er der vist en stigning i serum somatotropin.



Figur 7.8. Udskillelse af væksthormon i urin i forhold til tidspunkt på døgnet.

## Stress og andre fysiologiske processer

### *Thyroxin*

Thyroxin produceres i skjoldbruskkirtlen og er nødvendigt for almindelig vækst og udvikling. Thyroxin ( $T_4$ ) stimulerer via trijodthyronin ( $T_3$ ) (tilsammen thyreoidea-hormoner) iltforbruget i de fleste celler i kroppen og regulerer fedt- og kulhydratmetabolismen. Skjoldbruskkirtlen oplagrer, i modsætning til andre kirtler, store mængder af hormoner bundet til et stort protein (thyroglobulin). Sekretionen er styret af thyreoideastimulerende hormon (TSH) via en feedbackmekanisme fra hypofyseforlappen. Den foregår ved en enzymatisk frigørelse af  $T_4$  og  $T_3$  til blodet. Referenceintervallet for  $T_4$  hos voksne er 60-140 nmol/L serum.

Ved udsættelse for en stressor øges frigørelsen af TSH og dermed også frigørelsen af  $T_4$ . Der er dog enkelte resultater, der viser, at thyroxin i blod også kan falde, når individet er udsat for stressorer i arbejdsmiljøet.

### *Prolaktin*

Prolaktin dannes i hypofyseforlappen og stimulerer vækst og sekretion i andre kirtler. Prolaktin virker på flere organer, men stimulerer primært mælkekirtlerne. Middelværdien hos mænd er ca 35% lavere end hos kvinder (0,07-0,45 IU/L serum for mænd og 0,07-0,63 IU/L for kvinder, højest i den præmenopausale periode). Under graviditet ses stigende værdier op til 10 gange den normale koncentration. Koncentrationen af serum prolaktin udviser en udtalt døgnvariation med de højeste værdier 2-3 timer før opvågning. Hypothalamus har en hæmmende virkning på sekretionen.

Undersøgelser har vist, at individer, der passivt tilpassede sig en stressor, havde et højere niveau af prolaktin end under normale forhold. Derimod viste det sig, at individer, der aktivt tilpassede sig en stressor, havde uændrede og endda lavere niveauer af prolaktin i serum.

### *Melatonin*

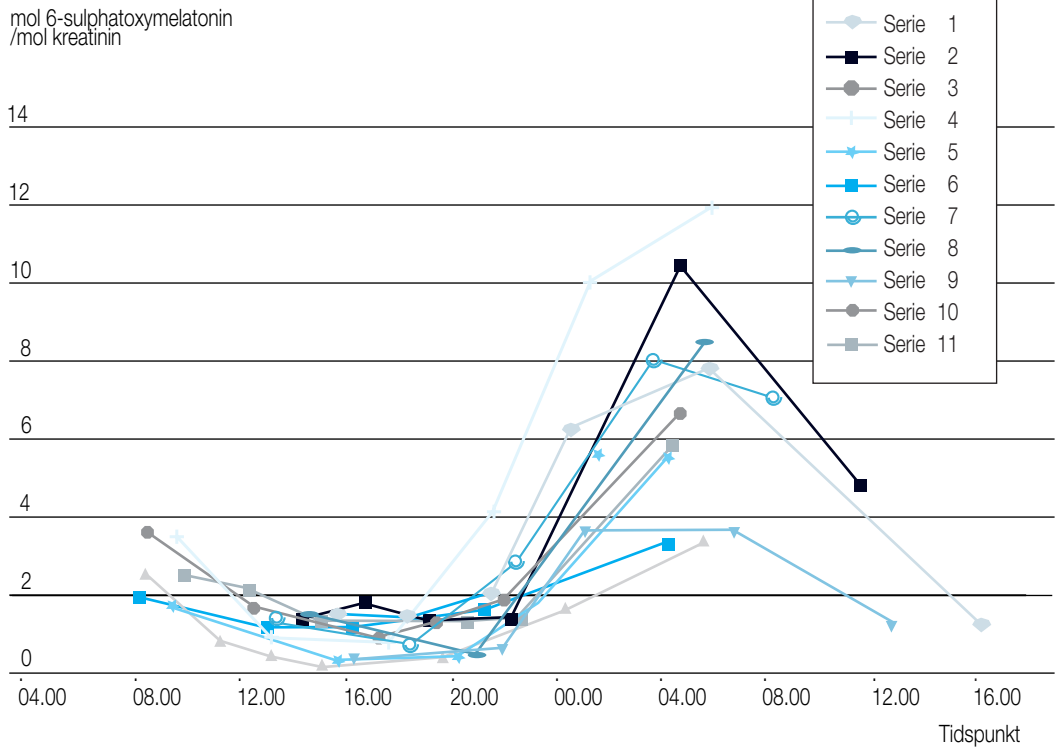
Melatonin biosyntetiseres og sekreteres i koglekirtlen (fig. 7.1) via en rytmisk døgnvariation med det højeste niveau i såvel spyt som plasma mellem kl. 24.00 og 6.00. Koglekirtlen er et lille organ, der ligger oven over hypothalamus i hjernen, og som oversætter fundamentale miljøinformationer, såsom dag- eller årstidsvariationer af lysintensitet og temperatur, til signaler, der modulerer nervesystemet. Noradrenalin øger aktiviteten af det enzym, der katalyserer melatoninindannelsen og på den måde sekretionen af serotonin. Melatonin er involveret i reguleringen af enzymatiske og ikke-enzymatiske reaktioner, der katalyserer elektronoverførsel i de naturligt forekommende radikaler. Melatonin har vist sig at være op til 5 gange bedre til at neutralisere OH-radikalet end vitamin E. Mere end 85% secerneret melatonin nedbrydes i leveren og udskilles i urinen som 6-sulfatoxymelatonin. Hos voksne mennesker har koncentrationer af 6-sulfatoxymelatonin vist sig at være et mere robust mål for koncentrationen af melatonin i plasma. Døgnudskillelse af 6-sulfatoxymelatonin i urin er vist i fig. 7.9. Der ses ingen kønsvariation hos voksne mennesker.

Lys undertrykker sekretionen af melatonin, og denne undertrykkelse er afhængig af lysets intensitet (fig. 7.10). Det ville være interessant at undersøge udskillelsen af melatonin i forhold til skifteholdsarbejde, hvor netop lysforholdene er forskellige, samtidig med at døgnrytmen er forskubbet.

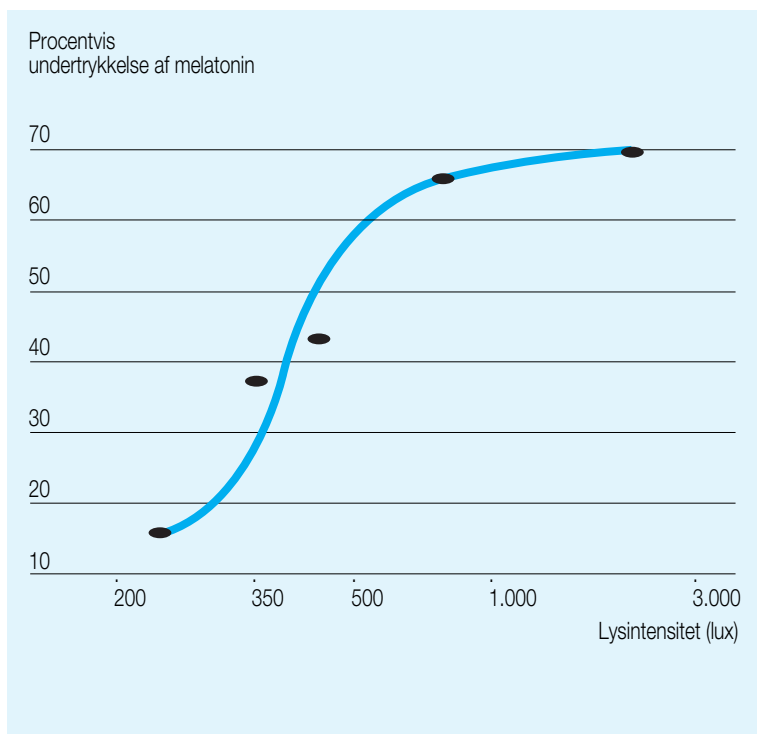
## Stress og markører for immunsystemet

Akutfaseproteiner er proteiner, hvis koncentration i plasma forøges med mere end 25% som følge af en inflammatorisk reaktion. Ændring i akut-fase-responset ses 6-24 timer efter stimulering. Akutfaseproteiner, som bl.a. omfatter fibrinogen og antithrombin III, dannes i leveren og secerneret i blodbanen.

Immunsystemet producerer cytokiner og andre 'humorale' faktorer for at beskytte organismen mod inflammatoriske stoffer, mikrobiel påvirkning og andre skader, fx cancer. Cytokiner dannes bl.a. i T- og B-celler, fibroblaster, makrofager og epitel-



Figur 7.9. Døgnprofil for udskillelse af melatonin målt som udskillelse pr time i urin af metabolitten 6-sulfatoxymelatonin.



Figur 7.10. Undertrykkelsen i procent af melatonin som funktion af lysintensiteten. (McIntyre et al., 1989).

celler. De fungerer som signalstoffer mellem celler. De fleste cytokiner er multifunktionelle. Interleukiner (IL) hører til gruppen af cytokiner. IL-6 er fx involveret i B- og T-celledifferentiering, makrofagdifferentiering og akutfaseproteinsyntese. IL-6 er nævnt i forbindelse med stress som følge af operation eller feber hos rotter. IL-6 stiger, når adrenalin og kortikosteron stiger.

Målinger af interleukiner er vanskelige at fortolke i forbindelse med undersøgelser af effekter af stressorer i arbejdsmiljøet, idet de især frigøres i forbindelse med infektioner og andre påvirkninger af immunsystemet.

## Oxidativt stress

Fysisk og psykisk påvirkning har en effekt på DNA, idet antallet af oxidative skader øges. Dette kan fx være en følge af øget dannelse af reaktive oxygenmolekyler (ROS) dannet ved cellernes stofskifte samt ved oxidation af fremmedstoffer og arachidonsyre. ROS kan ligeledes dannes ved kraftig celleaktivitet samt metabolisme af hormoner som adrenalin og noradrenalin. Som forsvar mod de oxidative angreb har cellerne meget høj aktivitet af antioxidative enzymer, som kan inaktivere ROS. Aktiviteten af de antioxidative enzymer hos det enkelte individ er betinget af en række arvelige faktorer, af kostens indhold af specielt svovlholdige forbindelser og eksponering fra fx rygning samt påvirkninger fra arbejdsmiljøet af kemisk, biologisk og mikrobiologisk art. Et eksempel på en markør for oxidativt stress er 8-hydroxydeoxyguanosin målt i urin.

## Prøvetagningsstrategi

Ved anvendelse af biomarkører som effektmarkører for eksponering for en eller flere stressorer i arbejdsmiljøet i et biomonitoringsmåleprogram er der en række forudsætninger, der skal være opfyldt eller undersøgt:

- ◆ Biomarkørerne skal kunne måles i egnet biologisk prøvemateriale.
- ◆ Analysemetoderne skal være følsomme, specifikke, reproducerbare og robuste.

- ◆ Biomarkørerne skal kunne relateres til påvirkning fra stressorer (psykiske og/eller fysiske).
- ◆ Niveauer af biomarkørerne skal kunne tolkes mhp helbredsrisiko ved fx langtidsstudier.

En række faktorer kan bidrage til variation i respons, når der måles i biologisk materiale:

- ◆ Individuer reagerer forskelligt på stressorer, hvilket bl.a. giver anledning til forskellige hormonrespons.
- ◆ Nogle hormoner produceres i flere organer i kroppen, fx produceres testosteron både i testikler og binyrebarken. Endvidere dannes en del testosteron perifert, dvs lokalt i forskellige væv ud fra forstadier (precursors) til testosteron, fx dehydroepiandrosteron.

Den målestrategi, der anvendes, kan være mere eller mindre robust over for konfoundere. En række konfoundere, fx køn, rygning og kost, vil man være i stand til at udelukke ved at matche med en egnet kontrolgruppe. Endvidere kan der være aldersmæssige og sygdomsrelaterede forskelle, fx er HbA<sub>1c</sub> højere hos ældre og hos individer med diabetes. Der er generelt meget store individuelle forskelle i hormonniveauer i urin og blod. Hvis man undersøger ændringer, kan det derfor være en fordel at anvende individet som sin egen kontrol i stedet for en kontrolgruppe.

## Prøvemateriale

De ovenfor nævnte biomarkører kan måles i forskellige biologiske medier: blod, urin og sput. I tabel 7.1 er nævnt, hvilke medier der tidligere har været anvendt til måling af de i dette kapitel nævnte hormoner og metaboliske stoffer.

## Analysemetoder

I tabel 7.2 er givet en oversigt over, hvilke analysemetoder der er tilgængelige til måling af de omtalte hormoner eller metaboliske stoffer.

For at kunne bruge analyseresultater er det nødvendigt, at kvaliteten af målemetoderne er dokumenteret. Grundlæggende må man stille tre krav til dokumentationen: dokumentation af analysemetoden (dvs beskrivelse af måleproceduren), dokumentation af analysemetodens ydeevne, samt dokumentation af kvalitets-

| Komponent/analysemetode     |          | Højtryksvæske-kromatografisk metode | Radioimmun assay | Enzym assay    |
|-----------------------------|----------|-------------------------------------|------------------|----------------|
| Katekolaminer               | serum    | X <sup>a</sup>                      | X <sup>a</sup>   |                |
|                             | urin     | X <sup>a</sup>                      | X <sup>a</sup>   |                |
| Kortisol                    | serum    |                                     | X                |                |
|                             | spyt     |                                     | X <sup>b</sup>   |                |
|                             | urin     |                                     | X                |                |
| HbA <sub>1c</sub>           | fuldblod | X                                   |                  |                |
| Kolesterol og triglycerider | plasma   |                                     |                  | X              |
|                             | serum    |                                     |                  | X              |
| Testosteron                 | serum    |                                     | X                |                |
| Østrogen                    | serum    |                                     | X                |                |
| DHEA-S                      | serum    |                                     |                  | X              |
|                             | urin     |                                     |                  | X              |
| Somatropin                  | plasma   |                                     |                  | X <sup>a</sup> |
|                             | urin     |                                     |                  | X <sup>a</sup> |
| Thyroxin                    | serum    |                                     | X                |                |
| Prolaktion                  | serum    |                                     | X                |                |
| Melatonin                   | serum    |                                     | X                |                |
|                             | urin     |                                     | X                |                |
| Beta-endorfin               | plasma   |                                     | X <sup>a</sup>   |                |
| Immunoglobuliner            | serum    |                                     |                  | X              |
|                             | spyt     |                                     |                  | X              |

a Kræver speciel behandling ved prøvetagning

b Kræver særlig ekstraktion

Tabel 7.2. Hormoner og principper for analysemetoder i biologiske medier.

kontrollen, som er udført under selve målingen. Alle tre former for dokumentation er vigtig, og manglende dokumentation kan føre til, at tilliden til et analyseresultat svækkes, og i værste fald at resultatet er ubrugeligt. De samme principper gælder også for metoder til prøvetagning.

## Konfoundere

Alders- og kønsvariation er omtalt under de enkelte afsnit. Her opsummeres alders- og kønsvariation for de omtalte hormoner og metaboliske stoffer. Biomarkører, hvor alderen spiller en stor rolle, er katekolaminer, HbA<sub>1c</sub>, DHEA og østrogen. Hos mænd ses højere niveauer af både DHEA og testosteron i serum end hos kvinder. Sekretionen af katekolaminer er også højere hos

mænd. En anden vigtig konfounder er forskelle mellem etniske grupper, som er påvist for HbA<sub>1c</sub>.

Effekter fra konfoundere kan man forsøge at kontrollere for med egnede kontrolgrupper eller ved at anvende individet som sin egen kontrol. Egnede statistikprogrammer kan endvidere medtage konfoundere i de statistiske modeller for derved at kontrollere for effekt af konfoundere.

Døgnvariationen i de forskellige biomarkører skal der tages højde for ved prøvetagning, enten ved at opsamle prøver under standardiserede forhold, eller ved at opsamle prøver over hele døgn.

## Biologiske monitoringsprogrammer

Dette kapitel har forsøgt at give en status over måling af hormoner i forbindelse med påvirkninger fra stressorer. Ved biologisk monitoring er der mulighed for at vurdere den faktiske ændring i metaboliske processer som følge af en påvirkning - "den indre belastning". Ved start af biologiske monitoringsprogrammer bør en række krav opfyldes. Prøvetagning skal være uden risiko og ulemper for de undersøgte. Dette kriterium er opfyldt, når det drejer sig om analyser fra blod, spyt og urin. Prøvetagningsstrategi og analysemetode skal være dokumenteret. Biologiske variationer skal foreligge eller indgå som en del af undersøgelsen ved fx at indgå i prøvetagningsstrategien. Afslutningsvis skal det bemærkes, at for at måleresultater fra biologisk monitoring i arbejdsmiljøet kan tolkes mhp helbredsrisiko, sundhedsfremmende og sygdomsforebyggende indsats, er det nødvendigt med et snævert samarbejde.

## Udviklingstendenser

En række fysiologiske processer aktiveres, andre deaktiveres, og nogle ændres ikke ved stresspåvirkning. Det er derfor ikke muligt at udpege én biomarkør for fysiologiske effekter af stresspåvirkninger, men snarere en række ændringer i forskellige hormonkoncentrationer. Der arbejdes i den internationale litteratur med risiko for helbredsskader ved aktivering af kataboliske processer og deaktivering af anaboliske processer igennem længere tid. Anvendelse af multivariat dataanalyse (kemometri) kunne i fremtiden indgå som et vigtigt redskab til tolkning af biomarkørdata i forhold til spørgeskemadata. Der er behov for at vali-

dere udvalgte biomarkører og mønstre heraf i relation til helbredseffekter af samtidige kemiske, ergonomiske og psykosociale påvirkninger og samspilseffekter heraf, samt belyse effekter af arbejdsmiljøets påvirkning på aldringsprocessen.

## Litteratur

- Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *The FASEB Journal* 1990;4:2860-2867.
- Cerami A. Inflammatory cytokines. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1992;62(1):S3-S10.
- Clot P, Tabone M, Aricò S, Albano E. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut* 1994;35:1637-1643.
- Delbende C, Delarue C, Lefebvre H, et al. Glucocorticoids, transmitters and stress. *British Journal of Psychiatry* 1992;160 suppl 15:24-34.
- Frankenhaeuser M. The sympathetic-adrenal and pituitary-adrenal response to challenge: Comparison between sexes. In: Dembroski TM, Schmidt TH, Blümchen G (eds). *Behavioral bases of coronary heart disease*. New York: Karger, 1983:91-105.
- Friedman M, Rosenman RH, Carroll V. Changes in the serum cholesterol and blood clotting time in men subjected to cyclic variation of occupational stress. *Circulation* 1958;18:852-861.
- Ganong WF. *Review of medical physiology*, 12th ed. Los Altos, California: LANGE Medical Publications, 1983:1-654.
- Goth A. *Medical pharmacology*, 9th ed. Saint Louis: C.V. Mosby Company, 1978:1-766.
- Kristensen TS. Cardiovascular diseases and the work environment. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:165-179.
- Kushner I. The acute phase response: An overview. *Methods Enzymol* 1988;163:373-382.
- Lehninger AL. *Principles of biochemistry*, New York: Worth, 1982:1-1011.
- Loft S, Fischer-Nielsen A, Jeding IB, Vistisen K, Poulsen HE. 8-Hydroxydeoxyguanosine as a urinary biomarker of oxidative DNA-damage. *J Tox Environ Health* 1993;40:391-404.
- Lorentzen I, Bendixen G, Hansen NE. *Medicinsk kompendium*, 14th ed. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busk, 1994:1-2908.

- Meikle AW, Daynes RA, Araneo BA. Adrenal androgen secretion and biologic effects. *New Aspects of Adrenal Cortical Disease* 1993;381-400.
- Morley JE. Neuropeptide Y: A new stress Hormone? In: Weiner H, Florin I, Murison R, Hellhammer D (eds). *Frontiers of stress Research*. Hans Huber Publishers, 1993.
- Netterstrøm B. Psykosocial arbejdsbelastning og iskæmisk hjertesygdom. København: Lægeforeningens Forlag, 1993:5-19.
- Rose RM, Jenkins CD, Hurst M, Kreger BE, Barrett J, Hall RP. Endocrine activity in air traffic controllers at work. III. Relationship to physical and psychiatric morbidity. *Psychoneuroendocrinology* 1982;7:125-134.
- Skov T, Andersen JH, Bach E, et al. Projekt om forskning og intervention i monotont arbejde [Project on Research and Intervention in Monotonous work]. 1994;(Abstract).
- Theorell T. Prolactin - A hormone that mirrors passiveness in crisis situations. *Integrative Physiological and Behavioral Science* 1992;27(1):32-38.
- van Gool J, van Vugt H, Helle M, Aarden LA. The relation among stress, adrenalin, interleukin 6 and acute phase proteins in rat. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1990;57:200-210.
- Vejledning, Medicinsk Laboratorium A.S., 8th ed. København: Medi-Lab, 1994:1-127.
- Ørhede E, Nord-Larsen M, Burr H, Nielsen J. Lønmodtagernes arbejdsmiljø 1990. Arbejdsmiljøfondet, København, 1992.