

Umeå universitet
Kognitionsvetenskapliga programmet
Examensarbete 20 p, 2003

Stress och utmattningssyndrom ur ett neuropsykologiskt perspektiv

En litteraturöversikt och pilotdata från en fMRI-studie

Sofia Nording

Handledare: Lars Nyberg, Institutionen för psykologi, Umeå universitet
Mattias Lundberg, Quranten stress- och traumainstitut, Umeå

SAMMANFATTNING

Utmattningssyndrom refererar till ett tillstånd orsakat av kronisk stressexponering och därmed förändrad aktivitet i den s.k. HPA-axeln som reglerar kortisolhalten i blodet. I denna rapport ges en översikt av de neurala och kognitiva effekter som stress och utmattningssyndrom kan ge upphov till. Dessutom beskrivs en pilotstudie där syftet är att studera om kognitiva nedsättningar som tidigare noterats hos patienter med utmattningssyndrom har biologiska korrelat samt om det finns skillnader gällande hjärnans aktivering mellan denna grupp patienter, deprimerade patienter och friska kontroller. I pilotstudien deltog en patient med utmattningssyndrom, sex patienter med egentlig depression och fem friska kontroller. Samtliga försöksdeltagare var kvinnor. Magnetronteknik användes för att studera neural aktivitet då minnestester som mäter verbalt arbetsminne samt icke-verbalt deklarativt långtidsminne utfördes. Ingen minnespåverkan kunde påvisas hos gruppen med utmattningssyndrom och därför kan heller inga slutsatser dras angående biologiska korrelat. Däremot noterades vissa skillnader mellan grupperna gällande aktiveringsmönster, lokaliserat till sekundära visuella cortex. Resultaten från pilotstudien är endast preliminära, innan några generella resultat kan redovisas måste fler försöksdeltagare inkluderas i studien.

INLEDNING.....	1
1. LITTERATURÖVERSIKT	2
1.2 Aktivering av två olika system; SAM-systemet och HPA-axeln.....	2
Autonoma nervsystemet och sympatiko - adrenomedullära (SAM-) systemet.....	3
Axeln hypotalamus - hypofys - binjurebark (HPA).....	4
1.3 Den skadliga effekten av stress.....	7
Allostat och allostatisk belastning.....	7
Ändrad aktivitet i HPA-axeln.....	8
Strukturella förändringar i hjärnan.....	9
Sambandet mellan stress och kognition.....	11
1.4 Stressen idag.....	13
Utbrändhet och utmattningssyndrom.....	14
Utmattningssyndrom kontra egentlig depression.....	18
2. PILOTSTUDIE.....	19
2.1 Metod.....	20
Försöksdeltagare.....	20
Instrument.....	20
Procedur.....	21
MR-procedur.....	22
Design och analys.....	22
2.2 Resultat och diskussion.....	22
Prestation i minnestesterna.....	22
fMRI-data.....	23
Diskussion.....	24
3. SLUTSATS	25
4. REFERENSER.....	26

Sedan i slutet av 1990-talet har antalet sjukskrivningar ökat dramatiskt i Sverige och under de senaste åren har karaktären på sjukskrivningarna ändrats till att innefatta allt fler för psykisk ohälsa. Sjukskrivningarna är i större utsträckning än tidigare långvariga, framförallt bland kvinnor (Riksförsäkringsverket, 2001, 2003). Ofta förknippas den stora ohälsan med den ökade, och många gånger långvariga, psykosociala belastningen som vi utsätts för i tider av hög förändringstakt, ökad globalisering och stort informationsflöde (Maslach & Leiter, 1999; Riksförsäkringsverket, 2003). Den psykosociala belastningen kan leda till en konstant stressexponering (De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl & Joëls, 1998) och då denna konstanta stressexponering blir långvarig kan det tillstånd uppstå som i vardagligt tal benämns ”utbränd”. Utbrändhet är inget nytt fenomen men problemet har idag fått stor uppmärksamhet och från många instanser vidtas åtgärder för att denna stressrelaterade ohälsa ska kunna tyglas. Den stora frågan är bara; vad är egentligen utbrändhet? Idag finns inga klara kriterier för vad diagnosen innebär och dessutom finns många likheter mellan utbrändhet och andra stressrelaterade sjukdomstillstånd. Till dessa hör fibromyalgi, depression, kroniskt trötthetssyndrom och posttraumatiskt stressyndrom. Av stor vikt är att fastställa vad utbrändhet är; vad som karakteriserar åkomman och vad den orsakas av. Med ökade kunskaper om detta kan rätt behandling erbjudas till drabbade och dessutom gör det att vi i möjligaste mån kan undvika och förebygga denna typ av stressrelaterade ohälsa.

I en studie som utförs i samarbete mellan Institutionen för psykologi vid Umeå universitet, Medicinkliniken och Psykiatriska kliniken vid Norrlands universitetssjukhus (NUS), Umeå samt Quranten stress- och traumainstitut, Umeå görs en ansats att kartlägga utbrändhet, eller utmattningssyndrom som det också kallas. Studien består av fyra delar där intentionen är att undersöka neuroendokrin påverkan, kognitiv påverkan, funktionella och strukturella neurala effekter och personlighetstyp hos patienter med utmattningssyndrom. I de resultat som hittills framkommit kan bland annat ses att patienter med utmattningssyndrom uppvisar specifika kognitiva nedsättningar som liknar de kognitiva försämringar som patienter med egentlig depression uppvisar (Sandström, Nyström Rhodin, Lundberg, Olsson & Nyberg, 2003). För att ytterligare studera dessa likheter har personer från de båda patientgrupperna fått genomföra kognitiva tester i magnetrontgenkamera. Med hjälp av denna teknik kan funktionella och strukturella neurala data erhållas.

Syftet med denna rapport är att sammanfatta det kunskapsläge som råder inom forskningen om stress och utmattningssyndrom i bemärkelsen vilken biologisk grund teoribildningen vilar på och hur den kan kopplas till den kognitiva påverkan som iakttagits hos patienter med utmattningssyndrom. I rapporten framställs detta i två avsnitt; dels i form av en litteraturoversikt som inleds med att beskriva vad stress är, dels i en empirisk del. I den empiriska delen redovisas pilotdata från den studien där kognitiv förmåga hos patienter med utmattningssyndrom, hos patienter med egentlig depression och hos friska kontroller studeras och jämförs med hjälp av magnetrontgenteknik.

1. LITTERATURÖVERSIKT

Vi lever i en föränderlig miljö som ställer höga krav på kroppens anpassningsförmåga och det innebär att vi i varje ny situation måste reagera på ett sådant sätt som är funktionellt för oss. Stressresponsen är exempel på vår anpassningsförmåga. Den kan framkallas i en pressad situation och är en normal fysiologisk reaktion till följd av en stressor.

En stressor är en stimulering som innebär att kroppens homeostas, d.v.s. inre konstanta miljö, störs. En stressor kan vara en förändring av den yttre miljön eller vara av mer psykologisk art som till exempel vid förväntan av en fysisk eller emotionell händelse (Sapolsky, 1992).

Stressresponsen är den anpassning som sker, neuronalt och endokrint, för att återupprätta det homeostatiska tillståndet i kroppen efter att en stressor satt detta ur balans. På *neural* nivå leder stressresponsen till en ökad aktivering av det sympatiska nervsystemet och en hämning, generellt sett, av det parasympatiska nervsystemet (Vellucci, 1997). Den *endokrina* anpassningen sker genom en ökad utsöndring av vissa hormoner, exempelvis adrenalin, noradrenalin, glukokortikoid, glukagon, prolaktin och vasopressin. Samtidigt minskar utsöndringen av andra hormoner, till exempel könshormoner och på lång sikt även tillväxthormoner (Sapolsky, 1992). Tillsammans gör dessa förändringar att kroppen anpassas till den akuta stressituationen genom att tillgängligheten till lagrad energi ökar samt att hjärt- kärl- och lungaktiviteten intensifieras. Anpassningen innebär också att kroppens uppbyggande, d.v.s. anabola, funktioner såsom tillväxt, reproduktion och matspjälkning hämmas samtidigt som immunförsvaret påverkas och den kognitiva skärpan höjs (Sapolsky, 1992).

Walter B. Cannon beskriver stressresponsen i sin bok "Kroppens visdom. Människokroppens underbara anpassningsförmåga" (1949). Han menar att stressresponsen är en logisk följd i en akut stressituation och dessutom effektiv för en individs överlevnad. Cannon skriver: "Fruktan har associerats med instinkten att springa undan, att fly, och raseri eller aggression med instinkten att gå till anfall" (Cannon, 1949, s. 165). Währborg (2002) beskriver stressresponsen som en strävan till anpassning i en stressituation men att responsen därtill även har både skyddande och försvarande funktion. De övergripande och omfattande fysiologiska förändringar som karaktäriserar stressresponsen anses således vara en nödvändig reaktion i en akut stressituation.

1.2 Aktivering av två olika system; SAM-systemet och HPA-axeln

Stressresponsens dominerande effekter uppstår till följd av aktivitet i två separata system; det sympatiko - adrenomedullära (SAM-) systemet och axeln hypotalamus - hypofys - binjurebark (HPA, från engelskan hypotalamus - pituitary gland - adrenal cortex). De centrala substanserna som verkar i systemen är de s.k.

katekolaminerna adrenalin och noradrenalin respektive glukokortikoid, främst i form av kortisol. Nedan beskrivs de båda systemen mer detaljerat.

Autonoma nervsystemet och sympatiko - adrenomedullära (SAM-) systemet

Sympatiska- och parasympatiska nervsystemet

Det autonoma nervsystemet styr reflexmässigt aktivitet i den glatta muskulaturen, till exempel kring blodkärl och i organ som hjärta, binjuremärg, körtlar och mag-tarmkanal. Det autonoma nervsystemets övergripande funktion är att upprätthålla en konstant inre miljö, homeostas, och det indelas traditionellt i det sympatiska och parasympatiska nervsystemet (Währborg, 2002). Dessa aktiveras vanligtvis antagonistiskt. På till exempel hjärta och tarm verkar det ena systemet stimulerande och det andra hämmande i samma situation.

Aktivitet i det *parasympatiska nervsystemet* bidrar bland annat till att hjärtfrekvensen sänks och mag-tarmaktiviteten ökar samtidigt som sammandragning av pupill samt i urinblåsa och tarm sker (Währborg, 2002). I det *sympatiska nervsystemet* finns ständigt en viss aktivitet för att blodtryck och hjärtverksamhet ska upprätthållas. En ökad aktivitet i systemet sker då kroppen utsätts för påfrestning och den inre homeostasen störs. Detta kan ske vid till exempel kraftig avkylning, syrebrist, muskulär ansträngning, svår smärta eller vid känslomässig upphetsning (Währborg, 2002). Effekterna av en ökad sympatisk aktivering är att hjärtfrekvens, blodtryck och blodsockernivån höjs, pupillerna vidgas, svett utsöndras och de ytliga blodkärlen dras samman. Cannon (1949) beskriver denna respons som en nödvändig anpassning för strid, antingen genom angrepp (kamp) eller genom flykt, och den syftar till att försvara kroppen mot en akut fara.

SAM-systemet involverar binjuremärgen

Binjuremärgen (adrenal medulla) aktiveras via det sympatiska nervsystemet och är ett av de centrala organ som engageras i den akuta stressresponsen. Systemet som involverar sympatiska nervsystemet och binjuremärgen kallas sympatiko - adrenomedullära (SAM-) systemet och ger vid aktivering, tillsammans med utsöndring av noradrenalin, en förhöjd fysisk och mental aktivitet. Detta sker genom att blodflödet till vissa muskler ökar liksom även tillgången till syre och näringsämnen som till exempel glukos och fettsyror ökar (Vellucci, 1997). Binjuremärgen frigör adrenalin direkt ut i blodbanan och därmed nås delar av kroppen som inte står i direkt förbindelse med sympatiska nervsystemet, till exempel lever och skelettmuskulatur.

Samspel mellan SAM-systemet och HPA-axeln

Samtidigt som SAM-systemet aktiveras vid stress sker också en aktivering av axeln hypotalamus - hypofys - binjurebark (HPA) som beskrivs närmare nedan. Samspelet mellan de båda systemen är komplext och har inte entydigt kartlagts. Från de forskningsresultat som beskriver sambandet har det dock blivit känt att

noradrenalin från SAM-systemet även kan stimulera aktiviteten i HPA-axeln. Dessutom har det framkommit att samma hormon som reglerar aktiviteten i HPA-axeln (CRH) även påverkar frisättningen av adrenalin och noradrenalin från SAM-systemet (Gold, Drevets & Charney, 2002; Währborg, 2002).

Axeln hypotalamus - hypofys - binjurebark (HPA)

Kortikosteroider

Som respons till en stressor reagerar kroppen, förutom med aktivitet i det autonoma nervsystemet, också med en ökad produktion av kortikosteroider som utsöndras från binjurebarken. Kortikosteroider delas in i mineralkortikoider som reglerar kroppens saltbalans och glukokortikoider som bland annat ökar glukosmängden i blodet.

Glukokortikoid, främst kortisol, utsöndras från binjurebarken till följd av fysiska eller psykiska stressorer (Alderson & Novack, 2002). Utsöndringen föregås av aktivitet i HPA-axeln och syftar till att upprätthålla de fysiologiska reaktionerna som förknippas med akut stress.

Förutom att glukoshalten höjs bidrar ökad glukokortikoidutsöndring till att energi mobiliseras genom att nedbrytningen av kolhydrater, protein och lipider aktiveras. Då glukokortikoidhalten ökar höjs dessutom hjärt-kärlverksamheten samtidigt som anabola processer förknippade med reproduktion, tillväxt och immunförsvar inhiberas. Glukokortikoid verkar även inflammationshämmande. (Buckingham, Cowel, Gillies, Herbison & Steel, 1997; Sapolsky, 1992; Alderson & Novack, 2002.)

Flödet i HPA-axeln

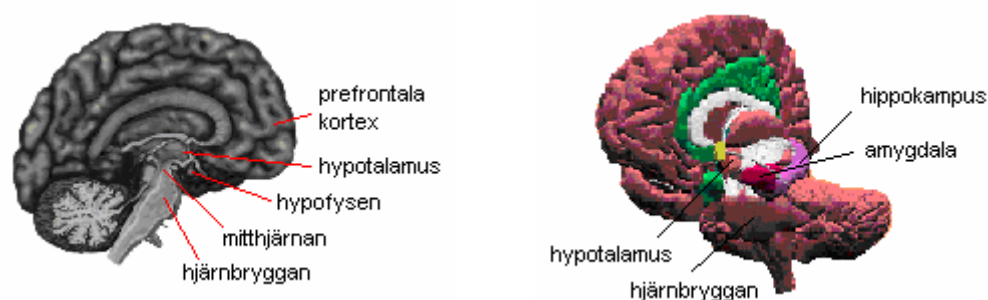
De hjärnstrukturer som involveras i HPA-axeln illustreras i figur 1 och flödet i axeln beskrivs schematiskt i figur 2. Utsöndringen av glukokortikoider från binjurebarken står under kontroll av hjärnan. Till hjärnan inkommer information om homeostas och signalerna integreras i hjärnstrukturen hypotalamus. Olika delar av hjärnan som projicerar till hypotalamus är bland annat mitthjärnan och hjärnbryggan i hjärnstammen och limbiska systemet i storhjärnan (se fig. 1). Under stress får dessa områden information om somatosensorisk och visceral förändring, kemiska halter i blodet och dessutom information av mer psykologisk karaktär som till exempel motivation och emotion (Alderson & Novack, 2002).

Den basala nivån glukokortikoid som kroppen ständigt behöver styrs delvis av det område i hypotalamus som kallas suprachiasmatiska kärnan. Hit inkommer information om cirkadisk rytmicitet i form av ljusförändringar under dygnet. Koncentrationen glukokortikoid följer denna rytmicitet och ändras under dygnet så att halten är som lägst vid insomning och högst direkt efter uppvaknandet. Koncentrationshöjning sker också efter födointag och vid fysisk aktivitet (Alderson & Novack, 2002; Björntorp, Holm, Rosmond & Folkow, 2000; Sapolsky, 1992; Tsigos & Chrousos, 2002).

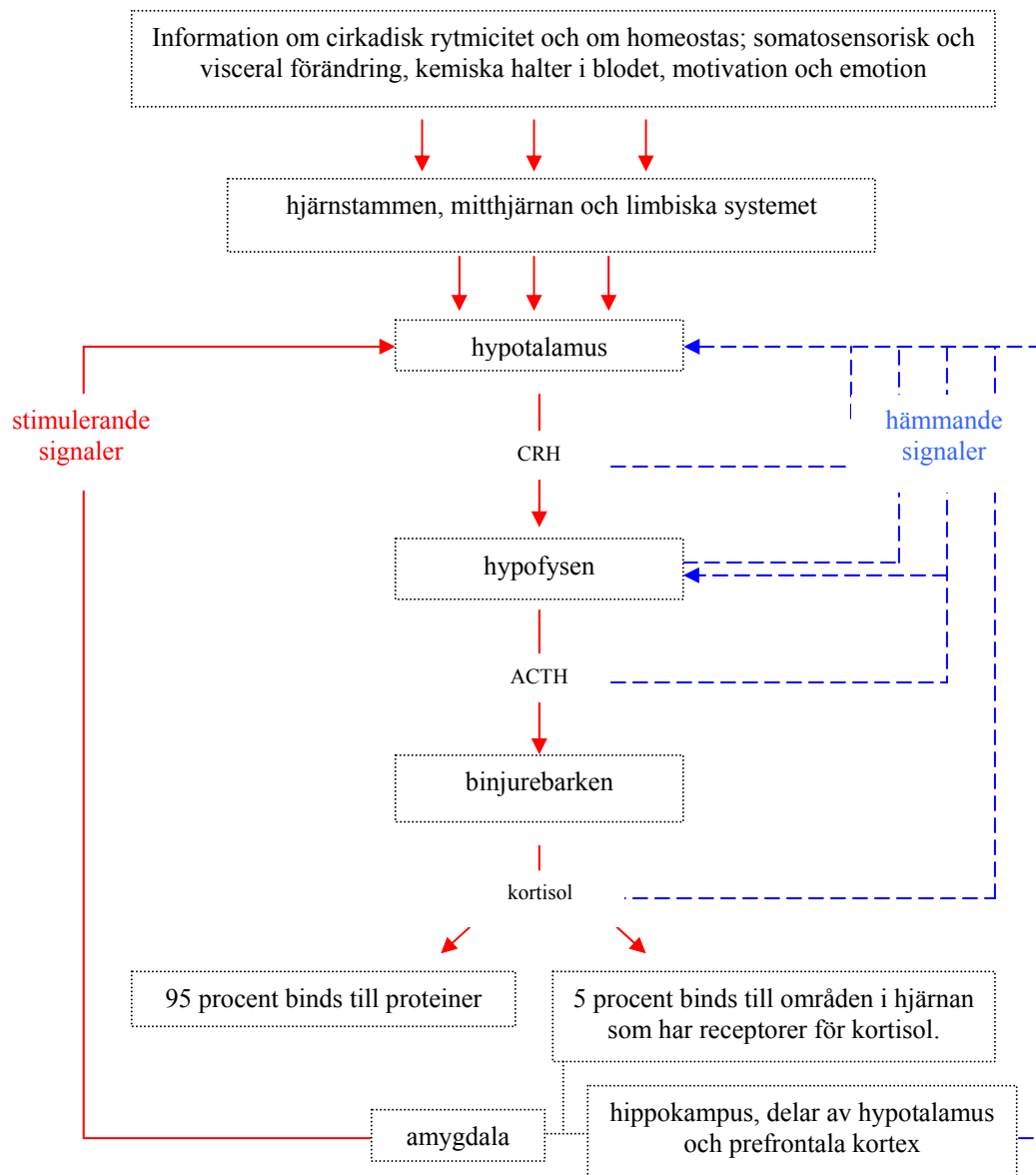
Då kroppen utsätts för stress integreras alltså signaler från andra hjärnstrukturer i hypotalamus. Hypotalamus, i sin tur, reagerar med att utsöndra hormonet CRH, corticotropin releasing hormone, till hypofysen (se fig. 2). CRH aktiverar frisättningen av adrenokortikotropt hormon, ACTH, i hypofysens framlob och som ovan nämnts påverkas också frisättningen av katekolaminer från SAM-systemet av CRH. ACTH-frisättningen stimuleras, förutom av CRH, också av hormonerna vasopressin, oxytocin och katekolaminerna adrenalin och noradrenalin (Sapolsky, 1992). ACTH transporteras i blodet och binder till receptorer i binjurebarken där kolesterol, som producerats av levern, omvandlas till glukokortikoiden kortisol (Alderson & Novack, 2002; Buckingham et al., 1997). Kortisol går ut i blodomloppet inom några minuter efter stresstimuleringen.

I blodet binds 95 procent av kortisolen till protein, resterande mängd cirkulerar fritt och binds till olika strukturer i hjärnan. Områden som har receptorer för kortisol är hippocampus, amygdala, hypofysen, hypotalamus och prefrontala kortex (Alderson & Novack, 2002) (se fig. 1). Hippocampus är den struktur som tilldragit sig störst intresse för forskningen om stressens påverkan. Detta eftersom den har ett stort antal receptorer för kortisol och även är inblandad i viktiga kognitiva processer.

En hämning av stressresponsen sker genom att s.k. negativ återkoppling kontrollerar kortisolnivån i blodet. Hormonerna CRH, ACTH och kortisol som frigjorts i olika steg i HPA-axeln verkar direkt hämmande på hypotalamus och bidrar till att kortisolproduktionen minskar. Kortisolnivån styrs också via områdena hippocampus, amygdala, hypofysen, delar av hypotalamus och prefrontala kortex där alltså receptorer för hormonet finns (Alderson & Novack, 2002; De Kloet et al., 1998). Med undantag från amygdala sker en minskning av kortisolfrisättningen då dessa strukturer aktiveras.



Figur 1. I den vänstra bilden ses hjärnan i genomskärning med områden som involveras i HPA-axeln utmarkerade. I den högra bilden är hjärnan avbildad snett framifrån, med områden från limbiska systemet utmarkerade (källor: <http://ecpi.crump.ucla.edu> respektive <http://www9.biostr.washington.edu>)



Figur 2. Schematisk bild av HPA-axeln och hur den styrs (baserad på Alderson & Novack, 2002; Buckingham et al., 1997; De Kloet et al., 1998). Helt ragna pilar anger stimulering och streckade anger hämning

Kortisolets funktion

Tiden det tar för kortisol att utsöndras vid stressresponsen är några minuter. Detta kan jämföras med katekolaminerna adrenalin och noradrenalin som frigörs inom sekunder efter exponering av en stressor. Frågan uppstår härvid vilken funktion kortisol egentligen har; är hormonet del av stressresponsen i sig eller har det istället

en, på längre sikt, skyddande effekt mot de processer som uppstår vid stressresponsen?

Båda förklaringarna framhävs som troliga (Buckingham et al., 1997; Sapolsky, 1992) och antagligen kan kortisol fylla båda funktionerna. Att kortisol mobiliserar energi och inhiberar anabola processer som inte omedelbart behövs för att hantera stressorn kan ses som en strategisk anpassning i det direkta stressögonblicket. Samtidigt är det också av största relevans att immunförsvaret hämmas för att skydda individen mot en skadlig verkan av stressresponsen i ett längre perspektiv (Buckingham et al., 1997).

1.3 Den skadliga effekten av stress

Stressresponsen är, som ovan beskrivits, en naturlig och nödvändig reaktion för att kunna hantera en stressituation. Men vad händer om stressresponsen upprepas ofta eller blir kronisk? Stressresponsen är anpassad till den akuta situationen och om till exempel hämningen av anabola processer kvarstår är det uppenbart att individen påverkas negativt på lång sikt. Att stressresponsen upphör är således viktigt för att den inte ska ge skadliga effekter. Forskaren Hans Seyle framhävs ofta som en pionjär inom området då han på 1930-talet påvisade den skadliga effekten av kronisk stress (Sapolsky, 1992; Tsigos & Chrousos, 2002; McEwen, 1998).

Allostas och allostatisk belastning

McEwen (1998) beskriver det skadliga förloppet utifrån begreppen allostas och allostatisk belastning. Med allostas menas den process som ser till att fysiologiska system är i balans och därmed att homeostas upprätthålls under varierande yttre förhållanden. Allostas har primärt en skyddande funktion för kroppen men de allostatiska processerna kan också verka belastande och ge skadliga effekter om de inte avtar på ett tillbörligt sätt.

Den normala allostatiska responsen, till exempel stressresponsen, utlöses av en stimulering och upprätthålls sedan under ett lämpligt tidsintervall för att slutligen upphöra. Fyra situationer framställs som grund till att skapa negativ allostatisk stressbelastning. (1) Vid upprepad och frekvent stress. (2) Vid oförmåga att anpassa sig till en stressor och på ett adekvat sätt minska stressresponsen. (3) Vid oförmåga att stänga av stressresponsen efter att en stressor upphört. (4) Vid störd stressrespons då kortisolnivån inte höjs i en stressituation och istället andra kompensatoriska fysiologiska svar ser till att allostas upprätthålls.

De belastningar som dessa situationer (1-4) ger upphov till är påfrestande för kroppen. Kostnaden för att upprätthålla allostas under sådana omständigheter är en ökad sårbarhet i de organ och system som verkar för att återställa homeostasen och därmed kan fysiska och psykiska symptom uppkomma (De Kloet et al., 1998). Till dessa hör mag- och tarmåkommor, minskat immunförsvaret, hämning av tillväxt

och reproduktiv funktion och utvecklande av depressions- och orostillstånd (Vellucci, 1997).

Ändrad aktivitet i HPA-axeln

Då negativ allostatisk stressbelastning uppstår på grund av ovan nämnda orsaker (1-4) reagerar kroppen med en ändrad aktivitet i HPA-axeln med ökad koncentration av kortisol som följd. Då koncentrationen kortisol är konstant hög bidrar det ofta till skadlig effekt på grund av de förändringar som sker i kroppen (Gold & Chrousos 2002). Kortisol hämmar utsöndring av tillväxthormon och könshormon. Detta leder till störd reglering av fettupptaget med bukfetma som vanlig följd, liksom även överproduktion av insulin samt insulinresistans.

Två typer av receptorer

En ökad koncentration kortisol i blodet leder också till en förändrad aktivitet hos de receptorer som är lokaliserade i hjärnan och som reagerar på glukokortikoider frisatta från binjurebarken (Gold et al., 2002). Det finns två typer av receptorer för kortikosteroider; mineralkortikoidreceptorer (MR) och glukokortikoidreceptorer (GR).

MR finns i hög utsträckning i hippocampus (se fig. 1) och i övriga delar av limbiska systemet. MR aktiveras av den basala HPA-aktivitet som följer dygnsvariationen och har en 6-10 gånger starkare bindningsförmåga till kortikosteroider än GR har (Lupien & Lepage, 2001).

GR finns lokaliserade i olika delar av hjärnan, främst i områdena hippocampus, hypotalamus, amygdala och prefrontala kortex (se fig. 1) (Alderson & Novack, 2002; De Kloet et al., 1998; Lupien & Lepage, 2001; Lupien & McEwen, 1997). När HPA-aktivering ökar, vid till exempel akut stress, involveras GR i större utsträckning och normalt följer då en inhibering av HPA-axeln. Om systemet utsätts för kronisk stress är dock effekten en helt annan. Detta utreds närmare nedan.

Hyper- och hypokortisolism

Hippocampus är den struktur som främst påverkas av långvarigt höga halter stresshormon (Sapolsky, 1992). Detta på grund av den stora andel receptorer som finns i området. Vid kroniskt förhöjda nivåer kortisol skadas signalöverföringen i hippocampus och utgående kommunikation reduceras. Konsekvensen blir att hämningen av CRH-producerande neuron i hypotalamus störs och därmed minskas inte kortisolfrisättningen (jämför fig. 2).

Tillståndet då kortisolfrisättningen inte minskar till följd av störd HPA-aktivitet leder till att s.k. *hyperkortisolism* uppstår (De Kloet et al., 1998; Sapolsky 1992). *Hypokortisolism* är ett annat tillstånd som relateras till störning i HPA-axeln och karakteriseras av minskad kortisolfrisättning. Orsakerna till detta tillstånd är ännu inte helt klarlagda (Heim, Ehlert, & Hellhammer, 2000) men det finns forsknings-

resultat som tyder på att hypokortisolism beror på ökad GR-känslighet och därmed också förstärkt inhibering av HPA-axeln (Cleare, 2003).

Hyper- och hypokortisolism, och därmed störd reglering av HPA-axeln, uppträder ofta tillsammans med olika sjukdomstillstånd. Ungefär 50 procent av personer med egentlig depression och lika stor andel med Alzheimers sjukdom visar tecken på hyperkortisolism (Sapolsky, 1992). Förhöjd kortisolkoncentration har också noterats hos personer med Cushings syndrom. Personer med posttraumatiskt stressyndrom (PTSD, från engelskans post traumatic stress disease), kroniskt trötthetssyndrom och utmattningssyndrom uppvisar även de en förändrad HPA-aktivitet och ändrad omsättning av kortisol (Heim et al., 2000; De Kloet et al., 1998). Det som karakteriserar dessa tillstånd är hypokortisolism och därmed alltså minskning av såväl kortisolfrisättning som aktivitet i HPA-axeln.

Strukturella förändringar i hjärnan

Hos de ovan nämnda patientgrupperna har strukturella förändringar i hjärnan i vissa fall påvisats. Det mest anmärkningsvärda är att hippocampusvolymen kan vara reducerad (McEwen, 1999, 2000). Sådana resultat har föranlett slutsatsen att störning i HPA-axeln kan leda till disinhiberad återkoppling med överproduktion av kortisol och skador på hippocampus som följd (Gold et al., 2002; McEwen, 1998, 1999; Sapolsky 1992, 1996).

Varför sker strukturella förändringarna i hippocampus?

I studier om kortisolets skadliga verkan på hippocampus ges en rad förklaringar till hur detta kan ske (för översikt se Alderson & Novack, 2002). På molekylär nivå anses bland annat excitatoriska aminosyror (EAA, från engelskans excitatory amino acid) tillsammans med s.k. NMDA-receptorer och kalcium spela en central roll. EAA stimulerar kalciumfrisättningen genom aktivering av NMDA-receptorerna, vilket kan bidra till skadliga neurala effekter.

Atrofi d.v.s. förtvining av neuron har påvisats och är exempel på den skadliga verkan som kan uppstå vid upprepade och kroniskt höga halter glukokortikoider (O'Connor, O'Halloran & Shanahan, 2000). Studier visar också att höjda koncentrationer kortisol kan leda till skadlig inverkan på hippocampus i form av; ökad sårbarhet hos neuronerna (Sapolsky, 1992), tillbakagång av neurogenes d.v.s. nybildning av neuroner (De Kloet et al., 1998) och minskad kontaktyta med andra neuron genom att neuronernas utskott, dendriterna, påverkas (Lee, Ogle & Sapolsky, 2002; McEwen & Sapolsky, 1995). Det område i hippocampus där atrofi påvisats kallas CA3. Dentate gyrus, som skickar signaler till CA3, och även området CA1 är andra delar av hippocampus som är relevanta i sammanhanget (McEwen, 2000; Alderson & Novack, 2002; McEwen & Sapolsky, 1995).

Komplexiteten i den process som bidrar till strukturella förändringar av hippocampus bör poängteras. Samtidigt som ändrad kortisolkoncentration antagligen har en betydande roll i vissa sjukdomstillstånd vad gäller atrofi, och därmed förminskning av hippocampus, är denna hormonutsöndring endast en

bland många andra processer som påverkar det skadliga förloppet (McEwen, 1999). Dessutom råder delade meningar om varför strukturella förändringar uppstår i hippocampus vid överexponering av kortisol. Förklaringar rör bland annat neuronöd alternativt krympning av cellerna (för översikt se Alderson & Novack, 2002). Att hyperkortisolism leder till neuronöd har dock inte påvisats hos människor (Lee et al., 2002).

Även låga nivåer kortisol har visat sig störa HPA-axeln och ge negativ effekt på hippocampus. Detta har påvisats i vissa fall av PTSD, mekanismen är dock inte helt klarlagd (McEwen, 2000; Sapolsky, 2000). Nyligen har forskning uppmärksammat relationen mellan PTSD och de strukturella förändringar i hippocampus som förknippas med åkomsten. Resultat från en tvillingstudie visar att mindre hippocampusvolym kan vara orsaken till en ökad känslighet för PTSD (Gilbertson et al., 2002). På så vis kan hippocampusstorleken ha en betydande roll redan vid utvecklandet av ett psykologiskt trauma och därmed relateras till en persons sårbarhet för stress. Detta kan jämföras med teorin att strukturen genomgår morfologiska förändringar *efter* ett trauma och alltså vara en konsekvens av stress.

Är förändringarna permanenta?

Av stort intresse är frågan om kortisolinducerade skador på hippocampus är permanenta eller om en tillbakagång är möjlig. McEwen (1999) menar att det kan finnas risk för att processen inte är reversibel om atrofi beror på neuronöd. McEwen anger dock medikament som kan blockera stressinducerad atrofi och på så vis möjliggöra en återhämtning. Hos patienter med Cushings syndrom har en återhämtning från hippocampusatrofi påvisats genom att hyperkortisolism hämmas (Bordau et al., 2002; McEwen, 1999; Sapolsky, 2000).

Ett antal åtgärder har framkommit för att förhindra den skadliga effekten av höga kortisolhalter (för översikt se Alderson & Novack, 2002; McEwen, 2000). En möjlighet som omnämns är medel som påverkar serotoninssystemet så att dendritförgreningen i hippocampus ökar.

I sammanhanget är det intressant att notera en alternativ förklaringsmodell som beskriver kortisolets roll. Eftersom det finns tecken på att en återhämtning från hippocampusatrofi är möjlig kan de höga hormonnivåerna, istället för att vara orsaken till en atrofi, snarare vara en konsekvens och alltså spegla en försvagad hippocampusinhibering på grund av atrofin (Lupien & Lepage, 2001).

Kortisolreglering i prefrontala kortex, amygdala och hypotalamus

Som figur 2 visar styrs kortisolfrisättningen genom återkoppling från olika strukturer i hjärnan. Gold och medarbetare (2002) beskriver centrala effekter som uppstår till följd av aktivitet i prefrontala kortex, amygdala och hypotalamus. Prefrontala kortex stimuleras av kortisol och verkar samtidigt hämmande på HPA-axeln. Förhöjda kortisolhalter kan försämra funktionen i prefrontala kortex och därmed minskar hämningen. Följden blir att kortisolhalten höjs. Amygdala aktiveras också av kortisol och härifrån utgår dessutom kortisolstimulerande

signaler. Då halten kortisol ökar till följd av HPA-aktivitet sker således en ytterligare höjning av kortisol genom amygdalastimulering. Vidare påverkar aktivitet i hypotalamus noradrenalinutsöndring i hjärnstammen, vilket även det bidrar till att koncentrationen kortisol höjs.

Sammantaget menar alltså Gold och medarbetare (2002) att prefrontala kortex, amygdala och hypotalamus kan stimuleras av kortisol samtidigt som de också stimulerar frisättning av hormonet. Om skador uppstår i områdena kan det bidra till att regleringen av HPA-axeln störs. Följden blir att en ond cirkel skapas med ökande halt kortisol i blodet.

Sambandet mellan stress och kognition

Forskning visar att kortisol som utsöndrats vid stressresponsen påverkar kognitiva funktioner. Resultaten är dock inte helt entydiga gällande vilka funktioner som påverkas och vilket tidsförlopp försämringarna följer (för översikter se Alderson & Novack, 2002; Vedhara, Hyde, Gilchrist, Tytherleigh & Plummer, 2000). Resultat som framkommit tyder på att den kognitiva påverkan är selektiv och därmed kan vissa funktioner vara påverkade i en situation samtidigt som andra är intakta.

Vedhara och medarbetare (2000) ger en översikt av studier där selektiv kognitiv påverkan kopplats till såväl akut som kronisk stress. För att undersöka kortisolets effekter har försöksdeltagare i studier antingen utsatts för experimentbetingad stress, haft medicinskt inducerad förhöjning av halten kortisol eller haft förändringar i kortisolnivån på grund av sjukdom. Kognitiva funktioner som har påvisats bli försämrade är deklarativt minne och arbetsminne, delad och selektiv uppmärksamhet, koncentration, inläring samt verbal återgivning (för översikter se Alderson & Novack, 2002; Belanoff, Gross, Yager & Schatzberg, 2001; Vedhara et al., 2000). Resultaten är som sagt inte entydiga och bland de nämnda funktionerna har även noterats en oförändrad kognitiv kapacitet till följd av höga kortisolnivåer.

En omvänt U-formad funktion

Det generella mönstret för hur kognitiv prestation påverkas av ökande exponering av kortikosteroider är en omvänt U-formad funktion (Lupien & McEwen, 1997). Brist på stresshormon ger försämrad kognitiv prestation liksom även överdrivet höga halter gör. Vid måttliga halter kan den kognitiva prestationen däremot förbättras. Studier av de kognitiva försämringarna som kan uppkomma till följd av förhöjda kortisolnivåer visar mest entydigt att deklarativt minne påverkas (för översikt se Alderson & Novack, 2002; Lupien & McEwen, 1997). Med deklarativt minne menas den typ av minne som innefattar sådan kunskap vi har medveten tillgång till (Gazzaniga, Ivry & Mangun, 1998).

Förklaringen till varför detta mönster uppstår är att låga nivåer kortikosteroid aktiverar mineralokortikoidreceptorerna (MR). Dessa bidrar till en ökad plasticitet i hippocampus, en struktur som är central för bland annat deklarativt minne (McEwen & Sapolsky, 1995). Vid höga stressinducerade nivåer kortikosteroider som överstiger den basala variationen aktiveras, förutom MR, också den andra

receptortypen (GR). Enligt forskningsresultat kan denna GR-aktivering associeras med en försvagad plastisk effekt i hippocampus och försämringar av deklarativt minne (McEwen & Sapolsky, 1995).

Det råder dock delade meningar om exakt hur aktiviteten av de båda receptortyperna kan ge upphov till försämrade minnesprestation. En förklaring är att, som ovan beskrivits, ökad GR-aktivering bidrar till den skadliga verkan på minnet. En annan beskriver den negativa effekten som beroende av *balansen* mellan MR- och GR-aktivering. För att GR ska kunna aktiveras måste först en fullständig involvering av alla MR ske eftersom denna receptortyp har en många gånger starkare bindningsförmåga än GR. Om obalans råder i aktiveringen, d.v.s. om MR eller GR inte aktiveras, leder det till negativ effekt på minnesförmågan (McEwen & Sapolsky, 1995). Även De Kloet, Oitzl och Joëls (1999) menar att en obalanserad aktivering av de båda receptortyperna MR och GR på lång sikt kan skada kognitiva funktioner.

Hippokampus

Överaktivitet i HPA-axeln kan alltså leda till strukturella förändringar av hippocampus. Sådana förändringar är av stor betydelse då det gäller kognitiv påverkan vid kronisk stress. Förutom att hippocampus är involverad i regleringen av HPA-axeln är den också en central komponent för kognitiva funktioner som till exempel minne och inläring (Lupien & McEwen, 1997; McEwen, 2000).

Vissa patientgrupper är av särskilt intresse inom stressforskningen då de uppvisar förändrade halter av cirkulerande kortikosteroider och även kan ha reducerad hippocampusvolym (Lupien & Lepage, 2001). Hos personer med Cushings syndrom, PTSD, egentlig depression, Alzheimers sjukdom och demens har förminskad hippocampus i vissa fall noterats samtidigt som personerna haft nedsatt kognitiv funktion (McEwen, 2000). Studier visar till exempel, i enlighet med ovan beskrivning, att förhöjda koncentrationer kortisol och aktivering av glukokortikoidreceptorer (GR) ger försämrade deklarativt minne. (Dessa forskningsresultat är dock motstridiga gällande efter hur lång tid minnesförsämringarna uppstår, för översikt se Alderson & Novack, 2002.)

Hippokampus är den struktur som främst studerats i samband med stresspåverkan. Det finns dock argument för att även andra strukturer är involverade i den mekanism som bidrar till kognitiva försämringar vid hög stressbelastning (Lupien & Lepage, 2001). Lupien och Lepage (2001) poängterar dessutom vikten av att inte se på enskilda hjärnstrukturer när kognitiva förmågor ska studeras eftersom hjärnan är organiserad i nätverk. I forskning kring stresshormoners påverkan på kognition ges alltså en mer nyanserad bild av bakomliggande mekanismer om perspektivet vidgas och även andra strukturers inblandning än hippocampus lyfts fram. Prefrontala cortex och amygdala har beskrivits som områden med receptorer för kortisol. På grund av deras sammankoppling med hippocampus och inblandning i olika kognitiva processer är en beskrivning av dessa strukturer relevant i sammanhanget.

Prefrontala kortex

Prefrontala kortex har en betydande roll i stressresponsen, bland annat genom att HPA-axeln till viss del styrs härifrån (Moghaddam, 2002). Prefrontala kortex medverkar också i avancerade kognitiva uppgifter och är till exempel involverad i processer som arbetsminne och uppmärksamhet (Barch, Sheline, Csernansky & Snyder, 2003; Knight, Grabowecky & Scabini, 1995). Liksom hippocampus har också prefrontala kortex en funktion i minnesbearbetning, både vid lagring och återgivning.

Lupien och Lepage (2001) hänvisar till experiment som visar att arbetsminne är mer känsligt än deklarativt minne i den akuta stressreaktionen. Dessa effekter relateras i studien till GR-aktivering i prefrontala kortex och därmed ifrågasätts att hippocampus har den mest centrala rollen vid stressinducerad minnesförsämring. Förklaringen till varför inte hippocampus, som också har GR, främst påverkas beskrivs enligt Lupien och Lepage genom en s.k. balanshypotes för hur MR och GR aktiveras. Enligt hypotesen kan GR-aktivering regleras av MR och eftersom båda receptortyperna finns i hippocampus sker denna process här. Däremot sker den inte i prefrontala kortex då MR inte finns här. Vid akut förhöjda nivåer kortikosteroid ökar således GR-aktiveringen i prefrontala kortex eftersom ingen reglerande process, liknande den i hippocampus, kan undvika detta.

Amygdala

McGaugh, Roozendaal och Cahill (2000) beskriver att amygdala reagerar på katekolaminer som frisätts från binjurebarken och på kortisol. Utifrån förklaringsmodellen aktiveras området till följd av emotionell stimulering, till exempel i form av en stressor, och dessutom påverkar strukturen plasticitet i andra delar av hjärnan. På så vis antas amygdala reglera emotionella minnen. Den är också involverad i annan emotionell bearbetning, till exempel vid inläring, och i uppmärksamhetsprocesser (Lupien & McEwen, 1997; Zald, 2003). Funktionellt beskrivs amygdala vara kopplad till bland annat hippocampus, vilket kan förklara den minnespåverkan som strukturen bidrar med.

1.4 Stressen idag

Med kunskaper om vilka fysiologiska och kognitiva effekter stress kan ge ska nu perspektivet vidgas något. Nedan följer en beskrivning av hur stressen kan påverka oss i vår vardag.

Som nämndes inledningsvis förknippas ofta den ökade ohälsan som uppstått de senaste åren med hög psykosocial belastning. Enligt De Kloet och medarbetare (1998) uppstår psykosocial belastning i situationer av oro och osäkerhet då brist på kontroll råder, och den leder till en konstant stressexponering.

Enligt resonemanget om allostatisk belastning, som beskrivits tidigare, menar McEwen (2002) att sådan belastning kan uppstå då kroppen måste anpassas till såväl fysiska som psykosociala stressituationer. Stressreaktionen är högst

nödvändig i situationer som kräver fysisk aktivitet men är föga funktionell då vi utsätts för psykosocial stress som inte har inslag av detta, skriver McEwen.

Då den psykosociala stressen blir kronisk kan allostatisk belastning uppstå med följden att kroppen blir mer sårbar (se avsnittet om allostas och allostatisk belastning ovan). Kronisk stress kan till exempel uppstå då den sammanlagda belastningen av vardagens stressituationer blir allt för hög (McEwen, 1998). Alderson och Novack (2002) rapporterar om resultat som visar att sådan kronisk, d.v.s. långvarig och upprepad stress, kan leda till förändringar av kortisolhalter och påverkad minnesprestation. Kronisk stress beskrivs också av andra bidra till en förändrad kortisolnivå, detta i form av en förhöjning (Buckingham et al., 1997) alternativt en sänkning av koncentrationen (Pruessner, Hellhammer & Kirschbaum, 1999).

Hur personer påverkas av kronisk stress beror på ett flertal faktorer och stora individuella skillnader förekommer. McEwen (1999) menar att orsaken till de individuella skillnaderna är att förmågan att anpassa sig till en stressituation varierar. Då anpassningen inte är funktionell kan den medföra att en individ ideligen utsätter sig själv för en stressreaktion. Detta bidrar till en ökad frisättning av kortisol när istället en habituering av responsen borde förekomma. Varför personer reagerar olika i en stressituation kan också bero på hur situationen uppfattas, och vilken historia och tidigare erfarenhet en individ har (Buckingham et al., 1997; McEwen, 1998; Sapolsky, 1992). Individuell stil av "bemästring" är en annan orsak till varför en stressor hanteras olika (Sapolsky, 1992). Hur en situation bemästras hör samman med de tidigare nämnda faktorerna men även med en persons självförtroende och självkänsla (McEwen, 1998). Vidare är den fysiska hälsan hos en person också avgörande för stressresponsens karaktär. Detta beror i sin tur på genetiska faktorer och på en individs livsstil (McEwen, 1998). Som tidigare beskrivits tyder forskningsresultat på att strukturella skillnader i hippocampus dessutom kan ha betydelse för hur olika personer påverkas av stark stress (Gilbertson et al., 2002).

Effekterna av en konstant exponering av stress och hyper- eller hypokortisolism har tidigare beskrivits; fysiska åkommor kan uppträda och kognitiva funktioner kan påverkas.

Utbrändhet och utmattningssyndrom

Då en person utsätts för konstant hög stress kan det tillståndet infinna sig som benämns utbränd (på engelska "burnout"), en term som för första gången dök upp i slutet av 1960-talet. Utbrändhet ansågs då, liksom i följande iakttagelser av syndromet på 1970-talet, uppstå i arbetsrelaterade sammanhang. Psykiatern Herbert Freudenberger och forskaren Christina Maslach noterade, oberoende av varandra, en ohälsa med både psykiska och fysiska symptom bland personer som arbetar under hög stress inom människovårdande yrken (Schaufeli & Enzmann, 1998). Stressen uppstod i arbetsmiljöer där de anställda hade hög arbetsbelastning, kände en bristande kontroll över sin situation och inte gavs tillräcklig

uppskattning. På sikt ledde det till ett kroniskt tillstånd som karaktäriserades av fysisk och emotionell utmattning, empatibortfall och känslor av cynism och otillräcklighet (Maslach & Leiter, 1999).

Orsaker

På senare år har begreppet utbrändhet vidgats. Tillståndet har visat sig även kunna drabba personer inom andra yrkeskategorier än de inom människovårdande yrken (Hellesøy, Grønhaug & Kvitastein, 2000) och dessutom har andra faktorer än de som ursprungligen angavs föreslagits som orsak till utbrändhet. Både Freudenberg och Maslach menade att utbrändhet är arbetsrelaterat och ofta framhävs, i enlighet med deras resonemang, idag faktorer som har att göra med en organisations utseende och hur den styrs då anställdas hälsa diskuteras (Büssing & Glaser, 2000). Andra förklaringsmodeller utgår däremot ifrån ett individperspektiv då de beskriver uppkomsten av utbrändhet. Förmåga att bemästra en situation ("coping"), upplevd kapacitet ("self efficacy") och känsla av sammanhang ("sense of coherence") är exempel på psykologiska variabler som används för att beskriva bakomliggande orsaker till varför vissa drabbas av utbrändhet. (Evers, Brouwers, & Tomic, 2002; Folkman & Moskowitz, 2000; Tselebis, Moulou, & Ilias, 2001).

Det finns också tolkningsmodeller som utgår ifrån att en kombination av yttre omständigheter och individuella villkor ligger till grund för att utveckla de symptom som förknippas med utbrändhet. Teorin om en nödvändig balans mellan yttre krav och känsla av kontroll, den s.k. krav-kontroll modellen (Karasek, 1979) är exempel på en sådan.

Definition

Enligt den svenska versionen av ICD-10 (världshälsoorganisationen WHO:s internationella standard för klassifikation av sjukdomar) definieras utbrändhet som ett "Problem som har samband med svårigheter att kontrollera livssituationen" (Socialstyrelsen, 1996, Z73). Utöver denna definition saknas idag vedertagna diagnostiska kriterier för tillståndet. I till exempel manualen DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fjärde upplagan) som är en förteckning över vanliga psykiska åkommor finns ingen beskrivning (American Psychiatric Association, 1998). Det råder dessutom förvirring gällande terminologin. "Utbränd" är en metafor för ett tillstånd av total utmattning och anses inte helt passande eftersom den anspelar på något statiskt och definitivt (Schaufeli & Enzmann, 1998). Ett annat begrepp som numera är vanligt förekommande är istället "utmattningssyndrom".

Symptom

Förutom de ovan nämnda symptom som Maslach och Leiter (1999) förknippar med utmattningssyndrom kan tillståndet också ge andra yttringar. Schaufeli och Enzmann (1998) beskriver olika symptom som kan uppträda vid utmattningssyndrom:

- En person med utmattningssyndrom kan drabbas *affektivt* genom att bli depressiv, labil, orolig, irriterad, överkänslig, missnöjd, eller ha föränderligt humör.
- De *kognitiva* symptomen som kan uppstå är; glömska, koncentrations- svårigheter, svårigheter att utföra komplexa uppgifter och att fatta beslut.
- *Fysiskt* kan personer med utmattningssyndrom lida av huvudvärk och yrsel, rastlöshet, sömnproblem, dålig aptit, utmattning, ökad känslighet för förkylningar, svaghet, muskelsmärter, ytlig andning, förhöjd hjärtfrekvens och blodtryck, mag-tarmproblem, sexuella problem och, hos kvinnor, störningar i menstruationscykeln.
- *Beteendemässiga* symptom som kan uppstå är att en person med utmattningssyndrom kan bli hyperaktiv, mindre effektiv, tillbakadragen från sociala sammanhang och få känslor av hopplöshet och hjälplöshet.
- Den påverkan som är *motivationskopplad* visar sig genom att en person med utmattningssyndrom kan känna avsaknad av mål, idealism och motivation.

Förlopp

Det som föregår utmattningssyndrom är en process kännetecknad av tilltagande stressbelastning. Büssing och Glaser (2000) beskriver förloppet ur ett arbetsperspektiv och de menar att den inledande fasen i processen är då hinder i arbetet måste övervinnas. Hinder kan till exempel uppstå då den anställde upplever olika mål i sina arbetsuppgifter som motsägande, då det råder obalans mellan arbetsuppgifternas svårighet och nödvändig utbildning, eller då arbetsmiljöförhållandena under vilka en uppgift ska utföras upplevs som störande. Dessa omständigheter kan uppfattas som stressorer och den anställde hanterar dem på olika sätt. Ett sätt att handskas med situationen är, enligt Büssing och Glaser, att intensifiera sin arbetsinsats och öka ansträngningen för att klara uppgifterna. Så länge den anställde kan hantera situationen på ett tillfredsställande sätt råder inget hot mot hälsan men om påfrestningen accelererar kan effekten bli att den anställde drabbas av allt för hög belastning och utmattningssyndrom.

Diagnostisering

En vanlig benämning på det tillstånd som karaktäriseras av ovan nämnda faktorer är alltså utmattningssyndrom. Trots att syndromet förefaller vara relativt nytt har det många likheter med andra sjukdomar som uppträtt tidigare. Neurasteni, till exempel, uppmärksammades första gången redan på 1800-talet och ger symptom som överensstämmer väl med utmattningssyndrom (Taylor, 2001). Kroniskt trötthetssyndrom är ett annat tillstånd som har många likheter med utmattningssyndrom. För kroniskt trötthetssyndrom anses symptomen dock inte nödvändigtvis vara arbetsrelaterade, till skillnad från utmattningssyndrom.

Utmattningssyndrom saknar idag alltså vedertagna diagnostiska kriterier. Schaufeli och Enzmann (1998) menar dock att de diagnostiska kriterierna för neurasteni, då de tillämpas i ett arbetsrelaterat sammanhang, bäst överensstämmer med de symptom som personer med utmattningssyndrom uppvisar. Enligt ICD-10 kan symptom som mental uttrötthet, nedsatt arbetsprestation, koncentrationssvårigheter och ineffektivt tänkande uppstå vid neurasteni (Socialstyrelsen, 1996, F48.0).

Vid diagnostisering av utmattningssyndrom kan psykometriska test användas. Två av dem är Maslach burnout inventory (MBI) och Shirom-Melamed Burnout Questionnaire (Lerman et al., 1999; Schaufeli & Enzmann, 1998). Testerna är utformade som frågeformulär där svaren poängsätts. Utifrån den erhållna poängsumman avgörs graden av utbrändhet (i sammanhanget används denna benämning som direkt översättning av engelskans "burnout").

Kortisolpåverkan

Forskningsresultat visar att personer som skattar hög grad av utbrändhet på psykometriska test generellt har en lägre kortisolutsöndring under dygnet än personer som utifrån tester klassas som friska (Pruessner et al., 1999). För friska personer är kortisolhalten hög på morgonen och vid lunchtid men under hela dagen avtagande. Den kurvan som förknippas med utbrändhet är alltså lägre men den kan också vara mer utslätad (Björntorp et al., 2000). De låga nivåerna kortisol kan liknas med den sänkta frisättningen som påvisats hos patienter med PTSD och kroniskt trötthetssyndrom. Det finns även indikationer om att denna hypokortisolism kan förekomma bland personer med hög daglig stress i arbetet (Heim et al., 2000). De låga halterna kortisol tyder på att aktiviteten i HPA-axeln är reducerad men orsakerna till detta är, som tidigare nämnts, inte helt kartlagda.

En avvikande kurva har även iakttagits hos personer som i test skattar hög grad av upplevd stress men inte av utbrändhet. Hos denna grupp har en förhöjd kortisolnivå under dygnet påvisats, mest påtagligt är höjningen under första timmen efter uppvaknandet (Björntorp et al., 2000; Pruessner et al., 1999; Schulz, Kirschbaum, Pruesner, & Hellhammer, 1998).

Kognitiva effekter

Den kognitiva påverkan som Schaufeli och Enzmann (1998) beskriver vara karaktäristisk för personer med utmattningssyndrom (se avsnittet om symptom ovan) är framförallt resultat från iakttagelser. Det finns i dagsläget få resultat från systematiska experiment (Sandström et al., 2003). Då den kognitiva påverkan hos personer med utmattningssyndrom fortfarande är relativt overifierad ligger det närmast till hands att referera till den forskning som gjorts i samband med förändrade kortisolnivåer till följd av andra orsaker då effekterna för utmattningssyndrom ska förklaras. Som bekant kan över- eller underproduktion av kortisol ge upphov till försämringar av kognitiva förmågor som till exempel minne, uppmärksamhet och inläring. Det måste dock noteras att en sådan jämförelse kan ge en något ensidig bild av förloppet eftersom förklaringsmodellen utgår från

samma antagande, d.v.s. att det är förändringar i HPA-aktiviteten som ger upphov till de kognitiva effekterna. Lupien och Lepage (2001) menar dessutom att det kan vara olika bakomliggande orsaker till de kognitiva nedsättningar som uppstår vid *hypokortisolism* och till de som förknippas med *hyperkortisolism*.

I en opublicerad studie av Aldner och Holmgren (2000) uppvisade personer med utmattningssyndrom normala värden på test som involverade koncentration, uppmärksamhet och minne. Däremot noterades hos dessa personer en försämrad exekutiv förmåga. Detta är en sammansatt kognitiv funktion som ställer stora krav på samordning, integrering och planering.

I den aktuella studien som redogörs för i denna rapport har nedsättningar av icke-verbal generell kognitiv förmåga, icke-verbalt minne och processhastighet för auditiva och spatiella uppgifter kunnat påvisas hos patienter med utmattningssyndrom (Sandström et al., 2003). Försöksdeltagarna i denna studie uppvisade ingen försämring på andra kognitiva tester vilka bland annat inkluderade verbalt minne.

Intervention och behandling

En kartläggning av stressrelaterad ohälsa har stor betydelse för att de drabbade ska kunna erbjudas rätt behandling. I en studie av Bergdahl, Larsson, Nilsson, Riklund Åhlström och Nyberg (2003) har positiva resultat framkommit från en utvärdering av en affektfokuserad behandlingsmetod (s.k. affektskola). Affektskolan baseras på Tomkins affektteori och riktades i studien till personer med hög nivå av kronisk stress. Efter behandling med affektskolan noterades minskad stress och en reducering av psykologiska symptom relativt en kontrollgrupp. Behandlingsgruppen uppvisade dessutom inga försämringar i episodiskt minne efter den tid som affektskolan varade, vilket däremot kontrollgruppen gjorde. Med affektskolan skulle alltså kognitiva nedsättningar kunna förebyggas. Idén med metoden är att öka medvetenheten om de egna tankarna och därefter förändra sådana tankar som är dysfunktionella. På så vis kan nya strategier för att hantera stressiga situationer skapas. (För vidare beskrivning av metoden se Bergdahl, Armelius & Armelius, 2000.)

Utmattningssyndrom kontra egentlig depression

Enligt Socialstyrelsens klassifikation av sjukdomar, ICD-10, innefattar en depressiv episod symptom som till exempel sänkt stämningsläge, trötthet, nedsatt förmåga att koncentrera sig och sömnsvårigheter (Socialstyrelsen, 1996, F32). Vid diagnostisering av depression används vanligen manualen DSM-IV, i vilken American Psychiatric Association specificerat kriterier för olika psykiska åkommor. Manualen anger olika symptom, bland vilka ett antal måste föreligga för att det ska röra sig om en egentlig depression. Till dessa hör bland annat nedstämdhet, minskat intresse för eller minskad glädje av aktiviteter, sömnstörning, svaghetskänsla eller brist på energi, minskad tanke- eller koncentrationsförmåga eller obeslutsamhet (American Psychiatric Association, 1998).

Ur ett neuroendokrint perspektiv uppvisar många personer med egentlig depression en överaktivitet i HPA-axeln och hyperkortisolism (Lee et al., 2002; Sapolsky, 1992). I studier har även en reduktion av hippocampusvolymen påvisats (MacQueen et al., 2003; Sheline, Wang, Gado, Csernansky & Vannier, 1996) samt försämring av kognitiva förmågor. Nedsättningar av uppmärksamhet, verbalt och visuellt minne, inkodning, lagring och återgivning har till exempel noterats (för översikt se Belanoff et al., 2001). Förutom den neurala påverkan som sker i hippocampus har även andra områden visats vara viktiga för att förklara egentlig depression. Till dessa hör bland annat amygdala (Gold et al., 2002) och ventromediala prefrontala cortex (Drevets et al., 1997).

Vid jämförelse mellan de effekter som uppstår till följd av utmattningssyndrom och de som uppstår vid egentlig depression förefaller likheterna, i enlighet med ovan beskrivningar, vara stora. Detta har gett upphov till frågan om symptomen för utmattningssyndrom är specifika för det tillståndet eller om de visar på en generell försämring som även förekommer i samband med andra syndrom förknippade med störningar i HPA-axeln, till exempel egentlig depression (Sandström et al., 2003).

2. PILOTSTUDIE

Inledningsvis beskrevs projektet där utmattningssyndrom studeras utifrån olika aspekter (neuroendokrin och kognitiv påverkan, funktionella och strukturella neurala effekter samt personlighetstyp hos drabbade personer). Ovan redogjordes för de resultat som framkommit från den delen av studien där kognitiva förmågor undersökts (se avsnittet om kognitiva effekter). Patienterna med utmattningssyndrom uppvisade bland annat specifika kognitiva nedsättningar som kan förknippas med liknande nedsättningar hos patienter med egentlig depression. Med hjärnabbildningsteknik erhålls funktionella och strukturella data som är värdefulla dels för att undersöka dessa likheter, dels för att studera neurologiska förändringar kopplade till de kognitiva nedsättningarna. Den funktionella aspekten av hjärnabbildning (fMRI) visar hur aktiviteten i hjärnan ser ut då försöksdeltagaren får utföra olika uppgifter liggandes i magnetrontgenkameran. De strukturella mätningarna ger en uppskattning av storlek och form på utvalda delar av hjärnan.

Syftet med den pågående studien är, förutom att undersöka hjärnaktivering, också att studera skillnader i kognitiv funktion och i kortisolinsöndring mellan en grupp patienter med utmattningssyndrom, en grupp patienter med depression samt en grupp friska kontroller. Kognitiva funktioner som står i fokus för studien är verbalt arbetsminne samt icke-verbalt deklarativt långtidsminne (för vidare beskrivning se Baddeley, 1990). Den frågeställning som undersöks är om de kognitiva nedsättningarna som tidigare noterats hos patienter med utmattningssyndrom har biologiska korrelerat och om det finns skillnader gällande hjärnans aktivering mellan denna grupp patienter, deprimerade patienter och friska

kontroller då de utför olika minnesuppgifter. Resultaten förväntas bidra till ökad förståelse för skillnaden mellan olika tillstånd där varierande grad av depressiva besvär förekommer. Dessutom förväntas resultaten kunna ge vägledning om lämpliga rehabiliteringsinsatser och interventionsmöjligheter för patienter med stressrelaterad ohälsa. Nedan redovisas pilotdata som hittills framkommit i studien. Ambitionen är att öka antalet försöksdeltagare i samtliga grupper innan några definitiva resultat och slutsatser kan framföras.

2.1 Metod

Försöksdeltagare

En patient rekryterades från Quranten stress- och traumainstitut i enlighet med gällande inklusionskriterier för gruppen med utmattningssyndrom (har kontaktat Quranten stress- och traumainstitut på grund av utbrändhet, utmattningssyndrom, stressyndrom etc., är kvinna och menstruerande, har varit sjukskriven i minst tre månader samt har högerhandsdominans). Sex patienter med diagnosen egentlig depression rekryterades från befintligt patientunderlag på Psykiatriska kliniken, NUS, till gruppen deprimerade. Fem personer rekryterades till kontrollgruppen. Samtliga försöksdeltagare var i åldrarna 22-34 år ($M = 27,6$ år)

Försöksdeltagarna i grupperna uppfyllde gemensamma kriterier för att kunna delta i studien. Bland dessa kriterier ingår att deltagaren inte får ha endokrin eller neuropsykiatrisk sjukdom (för kontrollerna liksom för patienterna med utmattningssyndrom; inte heller uppfyller kriterier för egentlig depression enligt DSM-IV), inte får ha pågående behandling med psykofarmaka eller annan medicinering som påverkar hormonnivåer, inte får ha passerat menopaus eller ha en kroppsfettmassa som överstiger BMI 33. Däremot krävs att deltagaren ska ha högerhanddominans. För samtliga tre grupper gäller även sådana kriterier som är kopplade direkt till magnetröntgenundersökningen, till exempel får deltagaren inte ha metalldelar i kroppen, vara gravid eller tidigare opererats i hjärta eller huvud. Med anledning av att kvinnor är överrepresenterade bland de som drabbas av utmattningssyndrom är samtliga försöksdeltagare i studien kvinnor.

Instrument

Enkäten PSQ, Perceived Stress Questionnaire, som mäter upplevd stress (Levenstein et al., 1993) och ett stressformulär som mäter grad av påfrestning i arbetet (se Sandström et al., 2001) delades ut till samtliga försöksdeltagare. Resultaten från dessa enkäter redovisas inte här men efter sammanställning kan slutsatser bland annat dras om gruppernas representativitet med avseende på hur stressad försöksdeltagarna känner sig.

De två minnestesterna Two Back (Braver et al., 2001) och CVMT, Continuous visual memory test (Trahan & Larrabee, 1988) användes vid magnetröntgen-

undersökningen. Uppgifterna är utvalda för att kunna testa verbalt arbetsminne respektive icke-verbalt deklarativt långtidsminne.

Studien inkluderade också salivprovtagning för att bedöma kortisolproduktion. Försöksdeltagarnas individuella kortisolkurva under dygnet bestämdes genom att analysera salivprover tagna vid fem tillfällen under dag sju i menstruationscykeln. Provtagning sköttes av Medicinkliniken vid NUS. Resultaten har ännu inte sammanställts och redovisas inte här.

Samtliga instrument är sedan tidigare validerade och utgör etablerade metoder för att undersöka de faktorer som avses i studien.

Procedur

Innan magnetröntgenundersökningen inleddes fick försöksdeltagarna instruktioner om hur de båda testen skulle utföras, därefter fick de genomföra en träningsomgång utanför kameran. Testsessionen i kameran var utformad så att de båda minnestesterna varvades med en s.k. baselineuppgift i fem block. Varje block innehöll alltså en baselineomgång, en Two Back-omgång och en CVMT-omgång. Uppgifterna presenterades på en dataskärm och löstes med hjälp av en knappsats som placerades vid vardera hand.

I baselineuppgiften fick försöksdeltagaren se en fyrkant i mitten av skärmen med en rad av x (xxxxx) och en rad av y (yyyyy) placerade nedanför fyrkanten, på var sida. Försöksdeltagarens uppgift var att avgöra om raden av x var placerad till höger eller till vänster om fyrkanten och avge svar med den hand där x:en återfanns. Varje baselineomgång innehöll 16 presentationer där raden av x och raden av y slumpvis presenterades på olika sidor om fyrkanten, dock fördelade så att respektive knappsats användes i samma utsträckning som i minnestesterna. Varje presentation varade tre sekunder. Syftet med baselineuppgiften var att få ett mått på den hjärnaktivering som uppstod då försöksdeltagaren gjorde en uppgift som endast ställde krav på motorik och handval. Denna aktivering subtraherades, vid senare analys, från den aktivering av hjärnan som uppstod i minnestesterna. På så vis erhöles ett mått på den aktivering av hjärnan som uppstod vid minnestest utan perceptuell och motorisk aktivering.

I testet Two Back presenterades en serie ord på skärmen. Orden presenterades ett och ett i en takt av tre sekunder per ord. Försöksdeltagarens uppgift var att för varje ord avgöra om det ordet var samma som visades två ord tillbaka i serien och avge svar med hjälp av knappsatsen ("ja" med höger hand och "nej" med vänster). Samtliga omgångar innehöll 16 ord. Bland dessa var fyra ord sådana som också förekom två ord tillbaka och tolv sådana som inte gjorde det. För att kunna lösa uppgiften var försöksdeltagaren tvungen att aktivt hålla de senaste presenterade orden i minnet. Denna verbala uppgift ställde därmed krav på uppmärksamhet och korttidsminne men även på strategival.

I det icke-verbala testet CVMT presenterades abstrakta bilder på dataskärmen. Bilderna var svartvita och bestod av olika typer av mönster (Trahan & Larrabee, 1988). En del bilder visades en gång och en del visades upprepade gånger.

Försöksdeltagarnas uppgift var att för varje bild avgöra om den förekommit bland de tidigare presenterade bilderna eller inte, och avge sitt svar med hjälp av knappatsen. Jämförelsen skulle inkludera både den aktuella omgångens bilder och de bilder som presenterats i tidigare omgångar. Samtliga omgångar innehöll 16 bilder där varje bild presenterades tre sekunder. I första omgången fanns ingen återkommande bild, i den andra var sex av bilderna återkommande och i de resterande tre fanns i varje omgång sju återkommande bilder. I testet upprepades alltså visningen av 27 av de totalt 80 presenterade bilderna.

MR-procedur

Då försöksdeltagarna utförde uppgifterna gjordes kontinuerlig mätning av blodflöde i hjärnan med hjälp av magnetröntgenkameran (en 1,5T Philips Intera scanner). Genom att se på de signalförändringar som uppstod kunde aktiviteten i hjärnan lokaliseras. Därmed möjliggjordes jämförelsen av aktivitetsmönster hos tre representanter från patientgrupperna och kontrollgruppen. En omgång strukturella mätningar gjordes efter att de funktionella var slutförda. Dessa data har ännu inte sammanställts och redogörs inte för här. Den sammanlagda tiden för testningen i magnetröntgenkameran uppskattas till 45 minuter. (För vidare beskrivning av MR-proceduren se Eriksson, Larsson, Riklund Åhlström & Nyberg, 2003.)

Design och analys

En mellangrupsdesign användes i den aktuella studien. För analys av fMRI-data gjordes ett urval av en deltagare från respektive grupp med avseende på ålder. Då antalet försöksdeltagare var lågt gjordes en deskriptiv analys av datat.

2.2 Resultat och diskussion

Prestation i minnestesterna

Resultaten från minnestesterna presenteras i tabell 1. Grupperna uppvisade inga större skillnader i Two Back, varken då det gäller antal träffar (korrekt ja-svar), antal falska alarm (felaktigt ja-svar) eller antal träffar minus falska alarm. I CVMT däremot sågs viss skillnad då gruppen deprimerade uppvisade tendenser till nedsatt resultat. Detta kan hänvisas till antalet falska alarm som för denna grupp var något fler ($M=18,8$) i jämförelse med patienter med utmattningssyndrom och kontroller ($M=10,0$ respektive 8,4). Det bör dock noteras att endast en försöksdeltagare ännu ingår i gruppen med utmattningssyndrom.

Tabell 1. Resultat från Two Back och CVMT. Medelvärde och, inom parentes, spridning för antal träffar, antal falska alarm och antal träffar minus falska alarm i respektive grupp. I Two Back är max antal träffar 20 och max antal falska alarm 60. I CVMT är max antal träffar 27 och max antal falska alarm 53

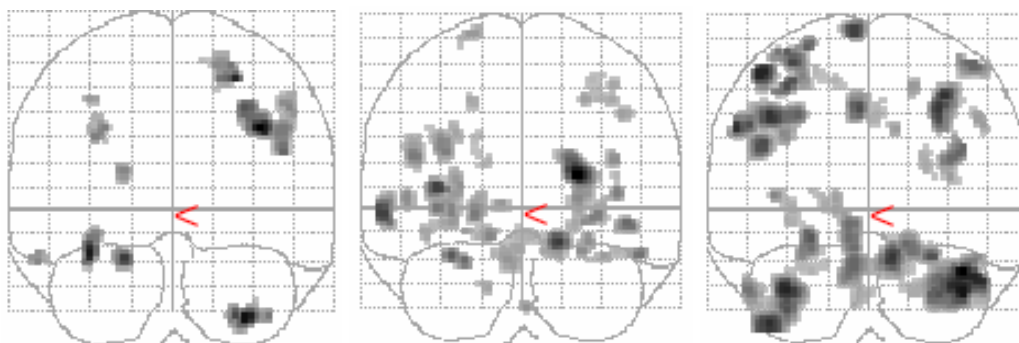
	Patienter med utmattningssyndrom	Deprimerade patienter	Kontroller
Two Back			
Träffar (sd)	20,0 (-)	19,3 (1,0)	20,0 (0,0)
Falska alarm (sd)	0,0 (-)	0,7 (1,0)	1,0 (1,7)
Träffar – falska alarm (sd)	20,0 (-)	18,7 (1,6)	19,0 (1,7)
CVMT			
Träffar (sd)	25,0 (-)	23,5 (2,1)	19,2 (8,4)
Falska alarm (sd)	10,0 (-)	18,8 (8,0)	8,4 (3,5)
Träffar – falska alarm (sd)	15,0 (-)	4,7 (6,9)	10,8 (5,8)

fMRI-data

Då inga skillnader kunde påvisas mellan grupperna annat än i prestation på CVMT gjordes, i pilotstudien, en analys av registrerat aktiveringsmönster då detta test utfördes. Försöksdeltagarnas respektive resultat i CVMT presenteras i tabell 2. Det coronala snittet (då hjärnan ses bakifrån) avslöjade vissa olikheter i aktiveringsmönster som kan kopplas till de varierade resultaten. Försöksdeltagaren som ingick i kontrollgruppen uppvisade massiv bilateral d.v.s. dubbelsidig aktivering av occipitala regioner där sekundär visuell bearbetning sker (se höger bild fig. 3). Hos försöksdeltagaren med utmattningssyndrom kunde en högersidig aktivering av samma område påvisas (se vänster bild fig. 3). Hos den deprimerade däremot kunde ingen sådan aktivering skönjas (se mittenbilden fig. 3).

Tabell 2. Resultat från CVMT för de utvalda grupprepresentanterna

	Patient med utmattningssyndrom	Deprimerad patient	Kontroll
CVMT			
Träffar	25	20	5
Falska alarm	10	16	3
Träffar – falska alarm	15	4	2



Figur 3. Aktiveringsmönster hos respektive grupprepresentant då CVMT utfördes. Den vänstra bilden visar aktiveringsmönster för försöksdeltagaren med utmattningssyndrom, bilden i mitten är från försöksdeltagaren med diagnosen egentlig depression och i den högra bilden illustreras aktiveringen hos försöksdeltagaren som gick i kontrollgruppen

Diskussion

Resultaten från pilotstudien visar att grupperna inte skiljer sig nämnvärt åt i prestation på det verbala arbetsminnestestet Two Back. Då resultaten är höga kan här talas om s.k. takeffekter. Detta är tecken på att uppgiften är för lätt och därmed kan inte några skillnader mellan grupperna påvisas. I testet CVMT, som syftar till att mäta icke-verbalt deklarativt långtidsminne, kan däremot viss nedsatt prestation för gruppen deprimerade noteras.

I pilotstudien kan inte de resultat bekräftas som visat att patienter med utmattningssyndrom har nedsatt minnesförmåga (Sandström et al., 2003) därmed kan heller inga slutsatser dras gällande neurala korreler till de tidigare noterade nedsättningarna. De nedsättningar som gruppen deprimerade visar tendenser till i pilotstudien går däremot i linje med vad som tidigare observerats hos denna grupp (Belanoff et al., 2001). Här bör poängteras att inga generella slutsatser kan dras utifrån resultatet från pilotstudien då antalet försöksdeltagare ännu är lågt.

Gällande resultatet i CVMT är det intressant att studera eventuella skillnader i hjärnans aktiveringsmönster som kan belysa de nedsättningar som gruppen deprimerade visar tendens till. Analys av fMRI-data visar att skillnader mellan grupprepresentanterna kan påvisas gällande aktivering i områden som relateras till sekundära visuella cortex, vilket kan anses vara betydelsefullt då CVMT är en utpräglad visuell uppgift. Sekundära visuella cortex har till uppgift att bearbeta syninformation på en relativt ”hög” nivå, till exempel av olika aspekter av visuella stimuli såsom form, färg och vinkel (Gazzaniga et al., 1998). Hos den deprimerade sågs ingen aktivering i sekundära visuella cortex, hos patienten med utmattningssyndrom var aktiveringen högersidig och hos kontrollpersonen var aktiveringen bilateral. Detta ger indikationer om att uppgiften lösts på olika sätt och kan vara en förklaring till att prestationen är olika i CVMT. Det är dock osäkert om aktiveringsmönstret gäller generellt för respektive grupp eller om det snarare är resultat av individuella skillnader. Återigen understryks att resultatet ska tolkas med

försiktighet då det genererats från relativt få försöksdeltagare. I sammanhanget bör också urvalet av respektive grupprepresentant kommenteras. Trots att varje grupp har vissa inklusionskriterier som gör att försöksdeltagaren är representativ i flera bemärkelser avspeglar inte nödvändigtvis den utvalda personen en hel grupp på ett korrekt sätt. Detta är anmärkningsvärt med tanke på grupprepresentanternas resultat i CVMT. I testet har patienten med utmattningssyndrom presterade bäst, den deprimerade näst bäst och kontrollpersonen sämst. Ett säkrare resultat skulle erhållas om aktiveringsmönster från fler försöksdeltagare ur grupperna med deprimerade och kontroller analyserades, för att på så vis se om skillnaderna mellan grupperna kvarstår. Ett alternativ för att eventuellt få ett säkrare resultat skulle vara att, istället för att utgå ifrån ålder, välja representativa försöksdeltagare utifrån prestation på CVMT. Detta gäller även med tanke på att försöksdeltagarna inte har en förväntad åtskillnad i kognitiv prestation som kan hänvisas till ålder (Cabeza et al., 1997).

Det återstår att se om det resultat som kunnat påvisas i pilotstudien även kommer att framstå då fler försöksdeltagare inkluderats i studien.

3. SLUTSATS

Inledningsvis beskrevs att syftet med denna rapport är att sammanfatta det rådande kunskapsläget om stress och utmattningssyndrom; hur vi kan påverkas biologiskt och vilken koppling det finns till den kognitiva påverkan som iakttagits hos personer med stressrelaterad problematik.

Vi har lärt oss att stress i sig inte är skadlig så länge den inte upprepas ofta eller blir kronisk. Två tillstånd; hyper- och hypokortisolism relateras till den störning i HPA-axeln som kan bidra till att strukturella förändringar i hjärnan uppstår. Då skada uppkommer i områden som är kritiska för olika kognitiva förmågor kan dessa förmågor försämrats. Områden som framför andra omnämns i rapporten är hippocampus, prefrontala kortext och amygdala, vilka samtliga har receptorer för kortisol.

Tidigare studier har visat att personer med utmattningssyndrom och depression uppvisar liknande kognitiva nedsättningar. De båda tillstånden relateras dock till olika typer av "kortisolproblematik". Medan depression ofta förknippas med hyperkortisolism, förknippas utmattningssyndrom med hypokortisolism. De frågor som undersöks i den pågående studien och som hänvisas till i rapporten är om kognitiva nedsättningar hos patienter med utmattningssyndrom har biologiska korrelat samt vilka skillnader och likheter som finns mellan utmattningssyndrom och egentlig depression.

För att kunna göra en tillförlitlig jämförelse mellan tillstånden gällande hjärnans aktivering krävs att ett större antal försöksdeltagare inkluderas i studien och i nuläget kan därför inga generella slutsatser dras angående frågeställningarna. Det resultat som i pilotstudien visade att deprimerade patienter presterade sämre än de övriga grupperna i CVMT tolkades dock som tecken på att skillnader i hjärnans

aktiveringsmönster kunde ha uppstått då denna uppgift löstes. För att vidare analysera detta jämfördes registrerat aktiveringsmönster hos de olika grupprepresentanterna då testet genomfördes. Resultaten visade att skillnader fanns gällande aktivering i delar av sekundära visuella kortex.

I enlighet med teorierna om stresspåverkan kommer strukturella mätningar av områdena hippocampus, prefrontala kortex och amygdala att ge viktig information om hur dessa regioner påverkas av avvikande halter kortisol. De funktionella mätningarna kommer att belysa centrala aspekter som kan kopplas till eventuella nedsättningar i kognitiv funktion. Angående testerna kan nämnas att Two back, på grund av dess verbala karaktär, förväntas engagera vänstra delar av temporalloben. CVMT är en visuell uppgift och liksom påvisats i pilotstudien sker occipital aktivering då detta test utförs. Vidare kan några kritiska områden beskrivas som förväntas engageras i testerna (för översikt se Cabeza & Nyberg, 2000). Hippocampus och prefrontala kortex är, som bekant, centrala komponenter för lagring och återgivning av information. Prefrontala kortex utgör, tillsammans med delar av parietalloben, viktiga regioner för arbetsminne och dessutom involveras parietala områden i neurala nätverk som ansvarar för uppmärksamhet. Det återstår alltså att se huruvida eventuella avvikelser i kognitiv bearbetning kommer att kunna påvisas i exempelvis dessa områden då aktiveringsmönster analyseras för ett större antal försöksdeltagare än som redovisas för i pilotstudien.

I kommande rapport från den ännu pågående studien kommer förhoppningsvis svar att kunna ges på de frågor som undersöks. Resultaten är betydelsefulla då de förväntas kunna ge ökad förståelse för utmattningssyndrom och dessutom vägledning om hur vi kan motverka och förebygga stressrelaterad ohälsa.

4. REFERENSER

Alderson, A. L. & Novack, T. A. (2002). Neurophysiological and Clinical Aspects of Glucocorticoids and Memory: A Review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 24. 335-355.

Aldner, B. & Holmgren, H. (2000). Utbränd finns det en väg tillbaka? *Svensk rehabilitering*. 3. 40-43.

American Psychiatric Association (1998). *MINI-D IV. Diagnostiska kriterier enligt DSM-IV. Andra utgåvan*. Danderyd: Pilgrim Press.

Baddeley, A. (1990). *Human Memory: theory and practice*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.

Barch, D., Sheline, Y., Csernansky, J. G. & Snyder, A. Z. (2003). Working Memory and Prefrontal Cortex Dysfunction: Specificity to Schizophrenia Compared with Major Depression. *Biological Psychiatry*. 53. 376-384.

Belanoff, J. K., Gross, K., Yager, A. & Schatzberg, A. F. (2001). Corticosteroids and cognition. *Journal of Psychiatric Research*. 35. 127-145.

Bergdahl, J., Armelius, K. & Armelius, B. -Å. (2000). Affect-based treatment and outcome for a group of psychosomatic patients. Department of Applied Psychology Reports, Umeå University. DAPS: report no. 85.

Bergdahl, J., Larsson, A., Nilsson, L. -G., Riklund Åhlström, K. & Nyberg, L. (2003, submitted). Treatment of Chronic Stress in Employees: Subjective, Cognitive, and Neural Correlates.
Björntorp, P., Holm, G., Rosmond, R. & Folkow, B. (2000). Hypertension and the Metabolic Syndrome: Closely Related Central Origin? *Blood Pressure*. 9. 71-82.

Braver, T. S., Barch, D. M., Kelley, W. M., Buckner, R. L., Cohen, N. J., Miezin, F. M., Snyder, A. Z., Ollinger, J. M., Akbudak, E., Conturo, T. E. & Petersen, S. E. (2001). Direct comparison of prefrontal cortex regions engaged by working and long-term memory tasks. *Neuroimage*. 14. 48-59.

Buckingham, J. C., Cowell, A. -M., Gillies, G. E., Herbison, A. E. & Steel, J. H. (1997). The Neuroendocrine System: Anatomy, Physiology and Responses to Stress. I Buckingham, J.C., Gillies, G. E., & Cowell, A. -M. (Eds.). *Stress, Stress Hormones and the Immune System*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.

Büssing, A. & Glaser, J. (2000). Four-stage process model of the core factors of burnout: the role of work stressors and work-related resources. *Work & Stress*. 14. 329-346.

Borduau, I., Bard, C., Noël, B., Leclerc, I., Cordeau, M.-P., Bélair, M., Lesage, J., Lafontaine, L. & Lacroix, A. (2002). Loss of Brain Volume in Endogenous Cushing's Syndrome and Its Reversibility after Correction of Hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 87. 1949-1954.

Cannon, W. B. (1949). *Kroppens visdom. Människokroppens underbara anpassningsförmåga*. Stockholm: Natur och Kultur.

Cleare, A. J. (2003). The Neuroendocrinology of Chronic Fatigue Syndrome. *Endocrine Reviews*. 24. 236-252.

Cabeza, R., Grandy, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., Kapur, S., Jennings, J. M., Houle, S. & Craik, F. I. M. (1997). Age-Related Difference in Neural Activity during Memory Encoding and Retrieval: A Positron Emission Tomography Study. *The Journal of Neuroscience*. 17. 391-400.

Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging Cognition II: An empirical Review of 275 PET and fMRI Studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 12. 1-47.

De Kloet, E. R., Oitzl, M. S. & Joëls, M. (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences*. 22. 422-426.

De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S. & Joëls, M. (1998). Brain Corticosteroid Receptor Balance in Health and Disease*. *Endocrine Reviews*. 19. 269-301.

Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. J., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M. & Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 386. 824-827.

Evers, W. J. G., Brouwers, A. & Tomic, W. (2002). Burnout and self-efficacy: A study on teachers' beliefs when implementing an innovative educational system in the Netherlands. *British Journal of Educational Psychology*. 72. 227-243.

- Eriksson, L., Larsson, A., Riklund Åhlström, K. & Nyberg, L. (2003, in press). Visual consciousness: Dissociating the neural correlates of perceptual transitions from sustained perception with fMRI. *Consciousness and Cognition*.
- Folkman, S. & Moskowitz, J. T. (2000). Positive Affect and the Other Side of Coping. *American Psychologist*. 55. 647-654.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B. & Mangun, G. R. (1998). *Cognitive neuroscience: the biology of the mind*. London, New York: W. W. Norton & Company.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P. & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*. 5. 1242-1247.
- Gold, P. W., Chrousos, G. P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*. 7. 254-275.
- Gold, P. W., Drevets, W. C. & Charney, D. S. (2002). Commentary: New Insights into the Role of Cortisol and the Glucocorticoid Receptor in Severe Depression. *Biological Psychiatry*. 52. 381-385.
- Heim, C., Ehler, U. & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 25. 1-35.
- Hellesøy, O., Grønhaug, K. & Kvitastein, O. (2000). Burnout: conceptual issues and empirical findings from a new research setting. *Scandinavian Journal of Management*. 16. 233-247.
- Karasek, R. A. (1979). Job Demands, Job Decision Latitude, and Mental Strain: Implications for Job Redesign. *Administrative Science Quarterly*. 24. 285-308.
- Knight, R. T., Grabowecky, M. F. & Scabini, D. (1995). Role of human prefrontal cortex in attention control. *Advances in neurology*. 66. 21-34. (Abstract)
- Lee, A. L., Ogle, W. O. & Sapolsky, R. M. (2002). Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disorders*. 4. 117-128.
- Lerman, Y., Melamed, S., Shragin, Y., Kushnir, T., Rotgoltz, Y., Shirom, A. & Aronson, M. (1999). Association Between Burnout at Work and Leukocyte Adhesiveness/Aggregation. *Psychosomatic Medicine*. 61. 828-833.
- Levenstein, S., Prantera, C., Varvo, V., Scribano, M. L., Berto, E., Luzi, C. & Andreoli, A. (1993). Development of the Perceived Stress Questionnaire: A new tool for psychosomatic research. *Journal of Psychosomatic Research*. 37. 19-32.
- Lupien, S. J. & Lepage, M. (2001). Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behavioural Brain Research*. 127. 137-158.
- Lupien, S. J. & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*. 24. 1-27.
- MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., Nahmias, C. & Young, T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *PNAS*. 100. 1387-1392.

- Maslach, C., & Leiter, M. P. (1999). *Sanningen om utbrändhet: hur jobbet förorsakar personlig stress och vad man kan göra åt det*. Stockholm: Natur och kultur.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. *New England Journal of Medicine*. 338. 171-179.
- McEwen, B. S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annual Review of Neuroscience*. 22. 105-122.
- McEwen, B. S. (2000). Stress, Sex, and the Structural and Functional Plasticity of the Hippocampus. I Gazzaniga, M. S. (Ed.). *The new cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: The MIT Press.
- McEwen, B. S. (2002). Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiology of Aging*. 23. 921-939.
- McEwen, B. S. & Sapolsky, R. M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*. 5. 205-216.
- McGaugh, J. L., Roozendaal, B. & Cahill, L. (2000). Modulation of Memory Storage by Stress Hormones and the Amygdaloid Complex. I Gazzaniga, M. S. (Ed.). *The new cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: The MIT Press.
- Moghaddam, B. (2002) Stress Activation of Glutamate Neurotransmission in the Prefrontal Cortex: Implications for Dopamine-Associated Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry*. 51. 775-787.
- O'Connor, T. M., O'Halloran, D. J. & Shanahan, F. (2000). The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM*. 93. 323-333.
- Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H. & Kirschbaum, C. (1999). Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosomatic Medicine*. 61. 197-204.
- Riksförsäkringsverket. (2001). *Kvinnor, män och sjukfrånvaro om könsskillnader i sjukskrivning, förtidspensionering och rehabilitering*. RFV Redovisar 2001:5.
- Riksförsäkringsverket. (2003). *Psykosocial arbetsmiljö & långvarig sjukdom*. RFV Analyserar 2003:3.
- Sandström, A., Nyström Rhodin, I., Lundberg, M., Olsson, T. & Nyberg, L. (2003, submitted). Impaired Cognitive Performance in Patients with Chronic Burnout Syndrome.
- Sandström, A., Peterson, J., Lundberg, M., Nyström, I., Fagerlund, M., Åström, M., Olsson, T. & Nyberg, L. (2001, unpublished). Utbrändhet – biologiska mekanismer, terapeutiska möjligheter. *Quaranten stress- och traumainstitut*, Umeå.
- Sapolsky, R. M. (1992). *Stress, the Aging Brain, and the Mechanisms of Neuron Death*. Cambridge, MA: The MIT Press.
- Sapolsky, R. M. (1996). Why Stress Is Bad for Your Brain. *Science*. 273. 749-750.
- Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. *Archives of General Psychiatry*. 57. 925-935.
- Schaufeli, W. B. & Enzmann, D. (1998). *The burnout companion to study & practice: a critical analysis*. London: Taylor & Francis Ltd.

Schulz, P., Kirschbaum, C., Pruessner, J. & Hellhammer, D. (1998). Increased free cortisol secretion after awakening in chronically stressed individuals due to work overload. *Stress Medicine*. 14. 91-97.

Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G. & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Medical Sciences*. 93. 3908-3913.

Socialstyrelsen. (1996). *Klassifikation av sjukdomar och hälsoproblem 1997. Systematisk förteckning*. Stockholm: Fritzes.

Taylor, R. E. (2001). Death of neurasthenia and its psychological reincarnation: a study of neurasthenia at the National Hospital for the Relief and Cure of the Paralyzed and Epileptic, Queen Square, London, 1870-1932. *The British Journal of Psychiatry*. 179. 550-557.

Tselebis, A., Moulou, A. & Ilias, I. (2001). Burnout versus depression and sense of coherence: Study of Greek nursing staff. *Nursing and Health Sciences*. 3. 69.

Tsigos, C. & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*. 53. 865-871.

Trahan, D. E. & Larrabee, G. J. (1988). *Continuous Visual Memory Test: Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Vedhara, K., Hyde, J., Gilchrist, I. D., Tytherleigh, M. & Plummer, S. (2000). Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*. 25. 535-549.

Vellucci, S. V. (1997). The Autonomic and Behavioural Responses to Stress. I Buckingham, J.C., Gillies, G. E., & Cowell, A. -M. (Eds.). *Stress, Stress Hormones and the Immune System*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.

Währborg, P. (2002). *Stress och den nya ohälsan*. Stockholm: Natur och Kultur.

Zald, D. H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Research Reviews*. 41. 88-123.

Bildreferenser: <http://ecpi.crump.ucla.edu> (2003, 4 dec)

<http://www9.biostr.washington.edu> (2003, 4 dec)

