



SAHLGRENKA AKADEMIN

Examensarbete

Neuroanatomiska förändringar vid

utmattningssyndrom

Carl Norén

Psykiatri Affektiva, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Göteborg, Sverige

Examensarbete:	30 hp
Program:	Läkarprogrammet
År:	2021
Handledare:	Malin Björnsdotter

Innehållsförteckning

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	2
<u>FÖRKORTNINGAR</u>	3
<u>ABSTRACT</u>	4
<u>1.BAKGRUND</u>	6
1.1 Stressrelaterad psykisk ohälsa	6
1.2 UMS: Symtom och kriterier	6
1.3 Stressreaktioner	8
1.4 Att studera strukturella hjärnförändringar	10
<u>2.SYFTE</u>	11
<u>3.METOD</u>	12
3.1 Studiepopulation	12
3.2 Inklusions- och exklusionskriterier	12
3.3 Självskattningsformulär	12
3.4 MR-undersökning och databearbetning	12
3.5 Statistik	14
<u>4. STUDENTENS INSATS</u>	16
<u>5. ETIK</u>	17
<u>6.RESULTAT</u>	18
6.1 Studiepopulation	18
6.2 Gruppskillnader	18
6.3 Analys av samband mellan UMS och gråsubstans	19
<u>7.DISKUSSION</u>	21
<u>8.SLUTSATS</u>	24
<u>9.POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING</u>	25
<u>10.REFERENSER</u>	27
<u>11.BILAGOR</u>	29
11.1 Diagnoskriterier UMS	29
11.2 Shirlom-Melamed Burnout Questionnaire	30

Förkortningar

UMS	Utmattningssyndrom
ED	Exhaustion disorder
PTSD	Post-traumatic stress disorder
SMBQ	Shirlom-Melamed burnout questionnaire
VBM	Voxelbaserad morfometri
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HAD	Hospital anxiety and depression scale
PSS	Perceived stress scale
ICD	International classification of diseases
MR	Magnetic resonance imaging
MNI-152	Montreal Neurosciences Institute-152. Standardiserad MR-mall

Abstract

Neuroanatomical changes in Exhaustion Disorder

Author: Carl Norén
Degree project thesis: 30 credits
Program: Program in Medicine
Year: 2021
Supervisor: Malin Björnsdotter
Key words: Exhaustion disorder, Burnout, Occupational stress, MRI, Biomarkers

Background: The incidence of stress related disorders, such as exhaustion disorder (utmattningssyndrom in Swedish), has been steadily on the rise in western countries in the last three decades. Exhaustion disorder is a result of prolonged exposure to occupational and emotional stress and has a variety of symptoms including mental fatigue, problems with memory and concentration, sleep disorders and physical exhaustion among other things. Recently, neuroimaging studies have demonstrated neuroanatomical changes as a result of exhaustion disorder. However, the extent to which neuroanatomical changes correlate with the degree of exhaustion is poorly understood.

Aim: The aim of this project was to examine if neuroanatomical changes previously observed in exhaustion disorder could be found in a population of patients on sick leave for exhaustion disorder compared to healthy controls, and to examine if the level of exhaustion correlated with the levels of anatomical changes.

Methods: 70 participants on sick-leave from exhaustion disorder and 70 control participants were included in the study. UMS and other clinical variables were collected through self-report questionnaires, and brain imaging data was obtained using magnetic resonance imaging (MRI). To assess brain anatomy, voxel based morphometry was used to extract gray matter volumes in specific regions of interest previously associated with changes in stress related disorders, namely the amygdala, caudatus, putamen, hippocampus, anterior cingulate cortex and the frontal cortex.

Results: No significant group differences were found between the study population and the control participants in any of the analyzed anatomical areas. Also, no correlation between neuroanatomical changes and the studied background factors was found.

Conclusion: The findings of neuroanatomical changes in exhaustion disorder from previous studies could not be replicated in the present study. The degree to which exhaustion disorder is associated with anatomical changes is therefore unclear.

1. Bakgrund

1.1 Stressrelaterad psykisk ohälsa

90-talet var en period där den offentliga sektorn minskade, med stor arbetslöshet som följd i Sverige och i många andra västländer(1,2). Perioden kännetecknades av stora samhällsförändringar och framväxt av nya kommunikationsformer som satte ny press på människor(3). Sedan 90-talet har det också skett en dramatisk ökning av den rapporterade psykiska ohälsan i Sverige och andra västländer(2–5). Psykiatriska diagnoser står för den största ökningen av startade sjukfall i perioden 2005-2015. I senare rapporter från Försäkringskassan bekräftas att ökningen har fortsatt och 2019 stod psykiatriska diagnoser för ca 35% för män respektive ca 45% för kvinnor av samtliga startade sjukfall längre än 14 dagar(2).

I Sverige är det “Reaktioner på svår stress och anpassningsstörningar”, en av diagnoskategorierna i International Classification of Diseases (ICD), som är den främsta anledningen till sjukskrivningar i psykiatriska diagnoser (2). Här finns bland annat posttraumatiskt stressyndrom(PTSD), akut stressreaktion och anpassningsstörningar. Men den diagnos som står bakom den största ökningen i fråga om sjukdagar är utmattningssyndrom (UMS), diagnoskod F43.8 enligt den svenska versionen av ICD-10 kategorisering av sjukdomar(2,3). Av psykiatriska sjukfall som inleddes under åren 2018 och 2019 och varade mer än 14 dagar stod UMS för 18,6% av fallen bland kvinnor och för 13,5% av fallen bland män. Både hos kvinnor och hos män utgör UMS den enskilt största psykiatriska diagnosen(2).

Många gånger är det tidigare friska personer som inte rapporterar några dramatiska livshändelser som drabbas(1). Sjukskrivningarna i UMS är dessutom ofta långa, det är inte ovanligt med sex månader eller mer(6). Då diagnosen står för en så stor del av antalet sjukskrivningar idag(2,3) är det av stor vikt att hitta både effektiva behandlingar och förebyggande åtgärder liksom verktyg och metoder för att diagnostisera och följa UMS(7).

1.2 UMS: Symptom och kriterier

Även om begreppet UMS är relativt nytt så har fenomenet och symptomen varit kända

tidigare. Under 1800-talet beskrevs i medicinsk litteratur något man gav namnet neurasteni, som på många sätt liknar diagnosen vi idag kallar UMS(1). I mitten på 70-talet myntades begreppet "burnout" som översattes med det svenska utbrändhet(3). Maslach et al. identifierade tre olika huvuddrag som kännetecknade syndromet, känslomässig och mental utmattning, empatibortfall och nedsatt arbetsförmåga(1,8). "Burnout" eller liknande har dock aldrig tagits upp som en klinisk diagnos i vare sig den amerikanska Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), eller ICD-manualen. Istället har motsvarande patienter ofta klassificerats till diagnoserna akut stressreaktion eller anpassningsstörning(3).

I Sverige har UMS använts som begrepp av Socialstyrelsen sedan 2003, och sedan 2005 används den även som klinisk diagnos (1,3). 2010 togs UMS också med i den svenska versionen av ICD-manualen(10).

UMS är en kriteriebaserad diagnos som kännetecknas av en påtaglig brist på psykisk energi eller uthållighet och tillkom för att klassificera patienter som söker vård för utmattning och trötthet orsakad av kronisk stress(3)(Appendix 1). Man ska ha haft fysiska och psykiska symptom på utmattning under minst två veckor och symptomen ska ha tillkommit till följd av identifierbara stressorer som har förelegat under minst sex månader. Problem med koncentration och minne, nedsatt förmåga att hantera krav, emotionell labilitet, sömnstörningar, kroppslig svaghet och uttrötthet är vanliga symtom. Patienter rapporterar också symtom som bröstsmärta, yrsel, ljudöverkänslighet och hjärtklappning(1,10). UMS förekommer av olika grader. Vid lindriga fall kan det innebära att patienten är kvar i arbete och i sina andra sociala kontexter men fungerar sämre. Allvarliga fall betyder ofta att patienten är helt oförmögen till arbete eller att fungera i andra sammanhang(10).

Symptom på UMS överlappar med många andra psykiatriska diagnoser, bland annat depression, ångest och andra stressrelaterade sjukdomar, och det har funnits en diskussion om huruvida UMS uppvisar ett tillräckligt distinkt sjukdomspanorama för att det ska vara en egen diagnos(1,4,10,11). Vissa författare har framfört att utmattningssyndrom kan inkluderas bland affektiva sjukdomar och istället diagnosticeras som depression eller ångest. Många patienter med UMS uppfyller också kriterierna för depression vid något stadium av sjukdomen, men nedstämdheten är ofta tillfällig. Åsberg et al (2013) argumenterar för att

klustret med symptom vid UMS presenterar sig annorlunda både från ångest och depression(10). Man pekar på att en stor klinisk skillnad är de olika diagnosernas förlopp, där depression typiskt är en episodisk sjukdom där patienten ofta går i remission mellan episoderna. Dessutom har patienten ofta god hjälp av antidepressiv behandling. Åsberg et al. skriver att *“Till skillnad från egentlig depression är utmattningssyndrom svårt att behandla men lätt att förebygga”*. UMS föregås ofta av en prodromalfas som kan hålla på i flera år, som övergår i en akut fas där patienten får allvarliga både kroppsliga och kognitiva symptom. Denna akuta fas går ofta över inom ett par veckor, och är vad patienter beskriver som att *“gå in i väggen”*. Därefter börjar en återhämtningsfas som kan fortgå i flera år(10).

1.3 Stressreaktioner

Stress inom medicinsk vetenskap kan beskrivas vara en organisms fysiologiska och psykologiska svar på en stressor. Denna reaktion är i grunden funktionell och nödvändig för organismens överlevnad(12). Stressreaktionen gör kroppen redo att bättre hantera både fysiologiska och psykologiska utmaningar, exempelvis blodförlust eller hotfulla situationer. Men om en organism utsätts för extrem akut stress, alternativt utdragen kronisk eller repetitiv stress kan organismens stressrespons göra skada. Stressresponsen kan få följder såsom depression, ångest, kognitiva svårigheter och somatiska problem såsom hjärt-kärlsjukdom(12,13).

Stressreaktionen är ganska väl beforskad(14). Centralt är att amygdala aktiveras av ett inre eller yttre stimuli. Amygdala ser i sin tur till att hypothalamus aktiveras. Härifrån fortsätter stressreaktionen via två ledningssystem, SAM-axeln och HPA-axeln. Det sympatiko-adrenomedullära systemet(SAM) ger den snabbaste reaktionen, via sympatiska nervsystemets signalering frisätts adrenalin och noradrenalin från medulla i binjurarna och förbereder kroppen för ‘fight or flight’ med fysiologiska effekter såsom vasokonstriktion, ökad puls, ökat blodtryck, ökad nivå av glukos i blodet med mera. Man kan även mäta förändringar som ökad vakenhet och uppmärksamhet samt minskad smärtekänslighet. HPA-axeln(Hypothalamus-Hypofys-Binjure) bygger på endokrin signalering och är långsammare. Kortikotropinfrisättande Hormon (CRH) frisätts av hypothalamus, CRH stimulerar hypofysen att frisätta Adrenokortikotropiskt Hormon(ACTH) som stimulerar binjurebarken att frisätta glukokortikoider. Glukokortikoider har rad effekter i kroppen, bland annat så hämmas effekten av insulin, ämnesomsättning och tillväxt påverkas och

immunförsvaret hämmas. HPA-axelns och glukokortikoiders effekter har en mer långvarig verkan än SAM-axeln(15).

Tittar man på hjärnan så är det naturligtvis fler områden än amygdala och hypothalamus som är inblandade vid stressreaktioner. I tidigare neuroanatomiska studier om UMS har man fokuserat på hippocampus, caudatus och putamen, anterior cingulate cortex(ACC) och kortext i frontalloben(9,11,16–19). Hippocampus är en avgörande struktur för inlagring och återkallande av minnen men är också ett viktigt område för reglering av stress. Här finns en hög densitet av receptorer känsliga för glukokortikoider. Dessa har visats ha en nedreglerande effekt på HPA-axeln(14). Nucleus caudatus och putamen separeras av ett stråk vitsubstans och bildar tillsammans dorsala striatum. Detta är ett område med heterogena funktioner såsom motivation, affekter, kognition, sensomotorik och även stresshantering(20). ACC är ett område som ligger an mot corpus callosums främre del och har mycket kopplingar till både amygdala och hippocampus(21). Det är ett område som är inblandat i uppmärksamhet, beslutsfattande, impulskontroll och emotioner. Frontalloben är centralt för många högre kognitiva funktioner som inläring, minne, motivation med mera. Det har kopplingar till många andra hjärnområden och man har i tidigare studier sett att kronisk stress kan ge en förtunning av kortext i området(16,22).

I de tidigare neuroanatomiska studierna om UMS har bland annat Savic et al. sett en förtunnad kortext i frontalloben, en bilateral ökad volym av amygdala samt minskad volym av caudatus hos försökspersoner med en självupplevd stress(16). Gavelin et al. visade på att både putamen och caudatus var mindre i storlek hos försökspersoner med symptom på kronisk stress, däremot såg man ingen signifikant skillnad på amygdala eller tjockleken på kortext(9). Blix et. al rapporterar också om en minskad volym av caudatus och putamen men ser också en förtunning av gråsubstans(GM) i *anterior cingulate cortex*(ACC) och i frontalkortext(19). En minskad volym gråsubstans har också hittats i hippocampus vid relaterade stresstillstånd såsom PTSD(23). Tidigare studier är dock inte entydiga, och det finns flera exempel där man inte funnit några signifikanta skillnader i dessa strukturer hos personer med symptom på UMS(11).

1.4 Att studera strukturella hjärnförändringar

De senaste decennierna har intresset för att studera neuroanatomi varit stort. Framförallt är

det med magnetkamerateknik som denna forskning har bedrivits(24). Det finns olika sätt att mäta och jämföra neuroanatomy. En teknik som började användas på 90-talet kallas för voxelbaserad morphometri(VBM) där morfologiska mått (som t.ex. kortikal volym) automatiskt kan extraheras. Metoden går ut på att varje hjärnabildning i dator anpassas för att passa i samma tredimensionella mall av en hjärna. Därefter kan hela hjärnan analyseras och skillnader mellan olika strukturer och mellan gråsubstans(GM) och vitsubstans(WM) blir lätta att jämföra. En vanlig metod är att extrahera dessa morfologiska mått för specifika hjärnareor av intresse, så kallade *regions of interests*(ROI).

2. Syfte

Syftet med detta arbete är att undersöka om neuroanatomiska förändringar som påvisats i tidigare forskning om UMS återfinns i en relativt stor population med patienter, om 70 sjukskrivna för UMS jämfört med 70 friska kontroller. Därtill att undersöka om det finns något samband mellan graden av UMS och hjärnförändringar.

Följande frågeställningar undersöktes:

- Kan man se neuroanatomiska förändringar i amygdala, hippocampus, caudatus, putamen, ACC eller frontalloben hos populationen med UMS jämfört med populationen friska frivilliga?
- Finns det ett samband mellan graden av UMS och neuroanatomiska förändringar i samma strukturer?

3. Metod

3.1 Studiepopulation

70 försökspersoner sjukskrivna för UMS och lika många friska kontroller studerades. Försökspersonerna ingår i en större pågående studie om UMS som innefattar totalt ca 350 personer. Ingen kontroll gjordes Försökspersonerna till studien rekryterades genom annonser i sociala media. De fick information om inklusionskriterier och exklusionskriterier samt eventuella risker med deltagande. Personerna fick också information om hur deras personliga information kommer att hanteras. Ersättning för deltagande i studien var en 3D-printad kopia av personens egen hjärna i skala 1:10.

3.2 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterierna innefattar att försökspersonerna var sjukskrivna för UMS vid studiens start, heltid eller deltid, och hade en ålder mellan 25-45 år. Deltagare exkluderades från studien om de hade ett neurologiskt eller psykiatriskt tillstånd utöver UMS.

3.3 Självskattningsformulär

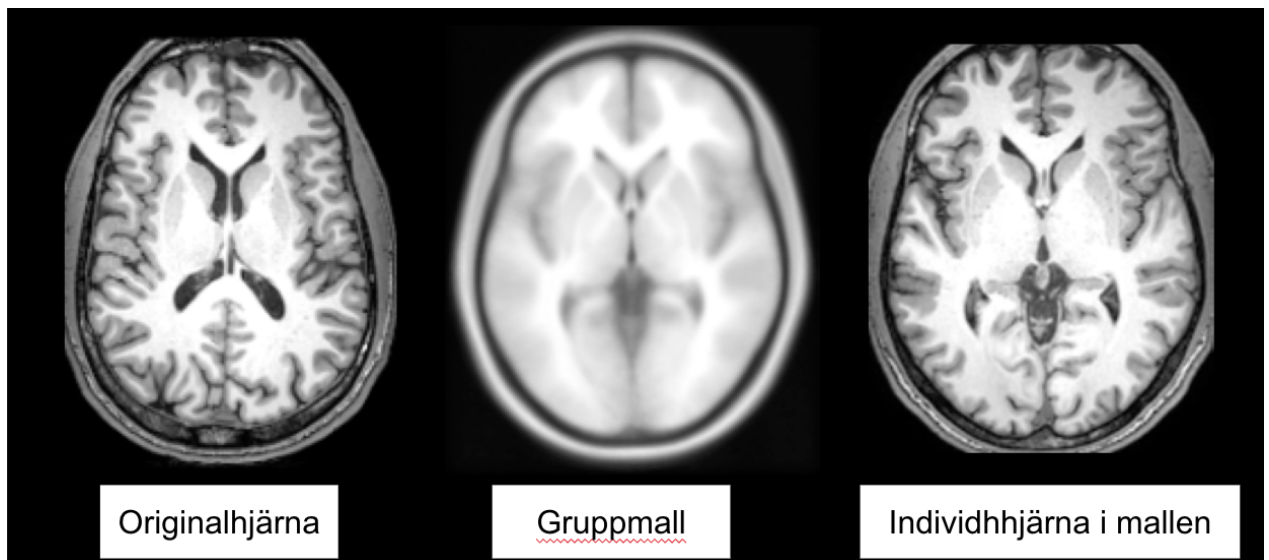
Försöksdeltagarna fyllde i ett flertal olika självskattningsformulär som de fick utskickade via e-mail. Huvudutfallsmåttet i den här studien var Shirom-Melamed Burnout Questionnaire (SMBQ)(Appendix 2). Det skattar nivån av symptomen på UMS(25). Utöver SMBQ analyserades även data från Hospital Anxiety Depression Scale(HADS) och Percieved Stress Scale(PSS). HADS skattar upplevd nivå av ångest och depression. PSS är ett instrument för att mäta hur mycket akut stress som personer upplever.

3.4 MR-undersökning och databearbetning

MR-undersökningen genomfördes när försökspersonerna blivit inkluderade i studien oberoende av vart i sjukdomsförloppet som personen befann sig. Kortast sjukskrivning vid tidpunkten för MR-undersökningen var 3 veckor. Personen med längst sjukskrivning vid tidpunkten för MR-undersökningen hade varit sjukskriven cirka 15 år. Alla MR-undersökningar genomfördes med samma 3 Tesla kamera vid Aleris röntgen Annedal. Philips Gyroscan 3T Achieva, software release 3.2 (Philips, Eindhoven, The Netherlands).

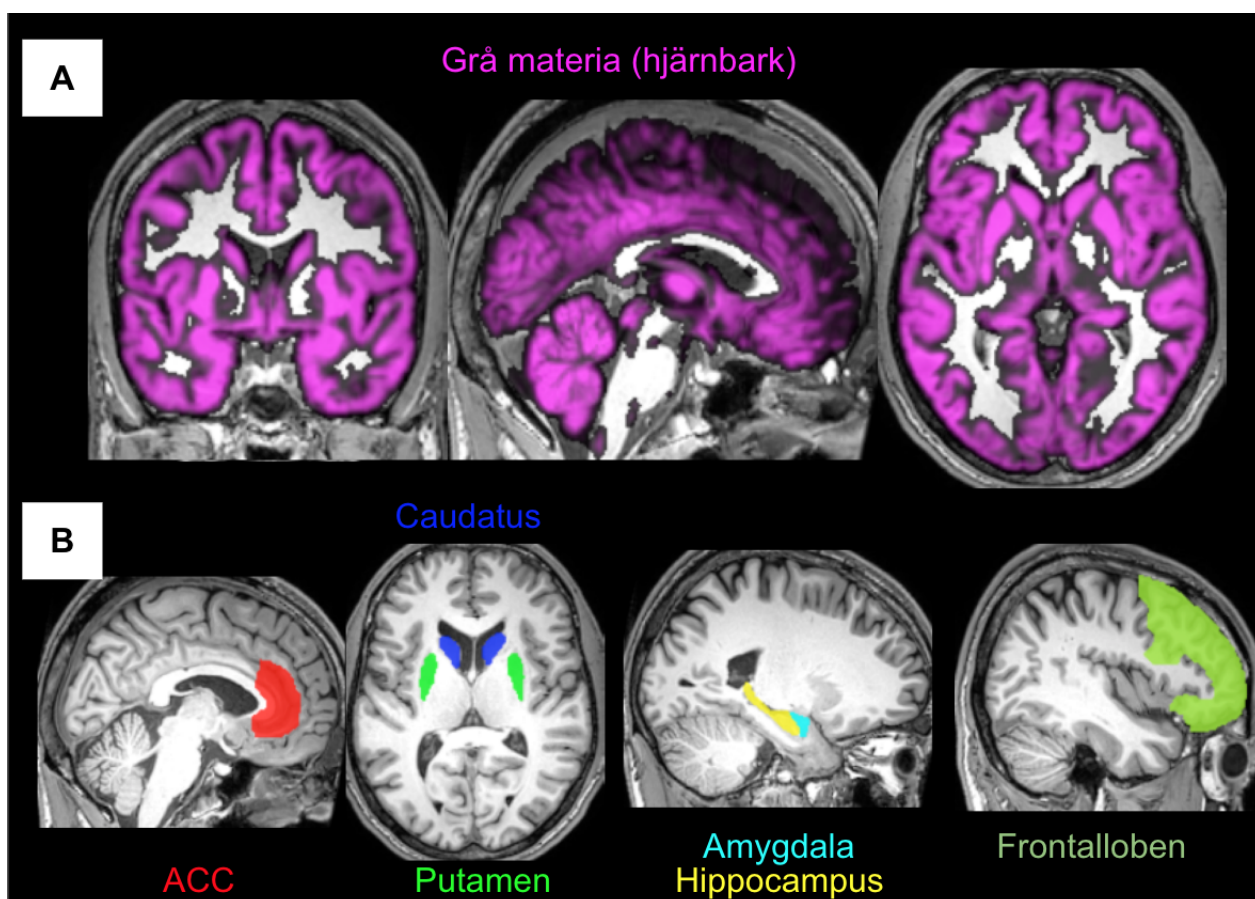
En högupplöst T1-viktad bild togs med följande parametrar: flip angle 8°, TE = 4.0 ms, TR = 8.4 ms, SENSEfactor 2.7, TFE factor 240, 170 sagittala skikt med en upplösning på: $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$.

MR-datan bearbetades sedan med programmet Computational Anatomy Toolbox - 12 (CAT12) för att extrahera mängd gråsubstans i de fördefinierade strukturerna för varje individ. I bearbetningen ingår en mängd olika standardiserade steg, beskrivna i detalj i CAT12-manualen(27), som t.ex. anpassning av bilderna till en standardiserad hjärnmall. Mallen som användes var MNI-152, vilket är en mall utarbetad utifrån en kanadensisk standardpopulation. Användandet av en standardiserad mall som denna är nödvändigt för att kunna jämföra olika personers hjärnor, oberoende av dess storlek och anatomiska variationer(27) (se exempel på detta i Figur 1).



Figur 1: Författarens hjärna i originalformat till vänster. I mitten MNI-152-mallen som används. Till höger författarens hjärna anpassad till MNI152-mallen.

Med hjälp av samma datorprogram identifierades sedan gråsubstans (hjärnbarken) i bilderna (Figur 2A). Sedan identifierades de för denna studie valda strukturerna utifrån en så kallad atlas (figur 2B), alltså en indelning av hjärnans delar. De bilaterala strukturernas volym mättes separat och sedan beräknades medelvärdet. Dessa medelvärden användes sedan i analyserna. Även total intrakraniell volym räknades ut av samma program, och användes senare för att korrigera för individuella skillnader i huvudstorlek.



Figur 2: A. Hjärnbarken inritad av datorprogrammet. B. De hjärnregioner som har undersökts i detta arbete. Förkortningar: ACC, anterior cingulate cortex.

3.5 Statistik

Statistiken bearbetades med programmen Microsoft Excel och MatLab. Primäranalyserna var (i) gruppskillnader i volym gråsubstans i amygdala, hippocampus, caudatus, putamen, ACC och frontalloben, och (ii) samband mellan SMBQ och volym gråsubstans i gruppen med UMS.

Students T-test utfördes för analys av gruppskillnader. För sambandsanalysen räknades

pearson correlation coefficient ut, korrigerad för huvudstorlek (total intrakraniell volym) och ålder, med hypotesen att SMBQ är negativt korrelerat med volymen gråsubstans i putamen, caudatus, frontalloben och hippocampus, samt positivt korrelerat med volymen gråsubstans i amygdala, då man i tidigare forskning sett ett sådant samband(4,5).

De p-värden som testen gav korrigerades sedan för 6 multipla jämförelser (antal hjärnstrukturer) genom Bonferroni-korrektion. Ett p-värde $<0,05$ ansågs sedan som signifikant.

4. Studentens insats

Studenten har samlat in MR-data, där det ingick att informera försökspersonerna om risker och syfte med undersökningen. Studentens har också genomfört de statistiska analyserna samt analyserat resultatet och skrivit rapporten.

5. Etik

Studien är godkänd av Etikprövningsmyndigheten (Diarienummer: dnr_2021-01186). Alla försöksdeltagare har efter att de anmält intresse fått skriftlig information om studiens upplägg och syfte skickat till sig. De har fyllt i och undertecknat ett samtyckesformulär. De har fått information om att de när som helst kan ta tillbaka sitt samtycke. Projektet bedöms inte ha några påtagliga risker. Ingen data är hämtad från patienternas journaler. MR-bilderna som samlades in används bara till forskning och granskas inte rutinmässigt av läkare. Försöksdeltagarna var dock informerade om att det i sällsynta fall kan upptäckas oförväntade anatomiska avvikelser på avbildningarna en passant, och att de i så fall blir hänvisade till primärvården. MR är en teknik som kan upptäcka potentiellt farliga förändringar i hjärnan. Det finns en risk att oförväntade förändringar upptäcks som ger upphov till lidande och stress. Samtidigt finns det möjliga fördelar då vissa tillstånd kan vara behandlingsbara och en tidig upptäckt kan vara gynnsam för utfallet. Det är viktigt att försöksdeltagare och kontrollpersoner är väl införstådda med vad som kan framkomma i undersökningar och hur denna data hanteras så att de kan ta grundad ställning till om de vill delta i en studie eller ej.

6. Resultat

6.1 Studiepopulation

Den demografiska datan för studiepopulationen visas i Tabell 1. Genomsnittsåldern för var 34.74 år respektive 35.10 år för gruppen med UMS och kontrollgruppen, och det var samma antal kvinnor (n=62) som män (n=8) i varje grupp.

SMBQ för gruppen med UMS låg i genomsnitt på 5.52, vilket motsvarar svår utmattning(25). De olika delskalorna för SMBQ låg på ungefär samma nivåer. HAD-värdena för gruppen låg på 11.8 poäng, vilket tyder på risk för ångest och depression(28), och PSS-värdena låg på 30.50 vilket tyder på hög upplevd stress(29).

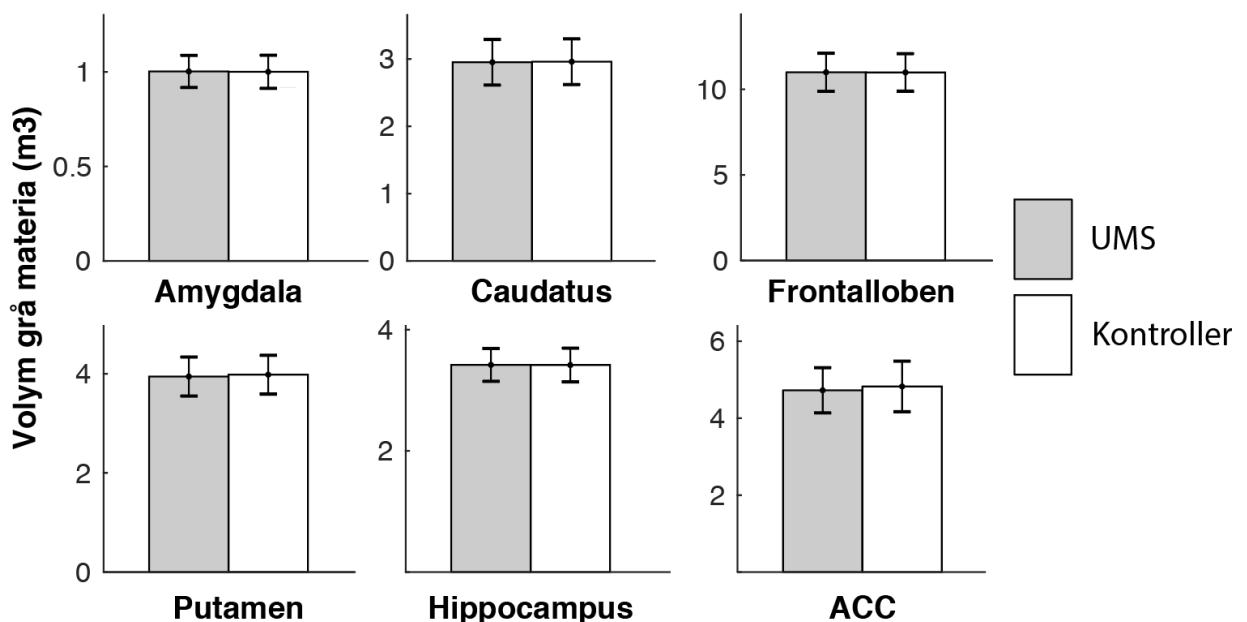
Tabell 1. Demografi och bakgrundsfaktorer			
	UMS	Kontroller	<i>p</i>
m:f	62:8	62:8	
Ålder (år)	34,74 (4,75)	35,10 (3,68)	0,620
Sjukskrivning i år	2,28 (2,19)		
SMBQ	5,52 (0,80)		
Fysiskt utmattning	5,62 (0,95)		
Kognitiv trötthet	5,72 (0,83)		
Spändhet	4,99 (1,18)		
Håglöshet	5,60 (1,12)		
HAD	11,81 (8,71)		
PSS	30,50 (3,13)		
<i>Genomsnitt och standardavvikelse inom parentes</i>			
Förkortningar: SMBQ, Shirom-Melamed Burnout Questionnaire; PSS, Perceived Stress Scale; HAD, Hospital Anxiety and Depression scale.			

6.2 Gruppskillnader

Gruppjämförelsen mellan deltagare med UMS och kontroller visade inte på någon skillnad i någon av de valda strukturerna, ens innan korrigering för multipla jämförelser (Tabell 2, Figur 3). Tvärtom var medelvärdet i volym och standardavvikelsen mycket likt hos de två grupperna.

Tabell 2. Gruppkillnader i volym gråsubstans i utvalda strukturer			
Struktur	UMS	Kontroller	<i>p</i>
Amygdala	1,00 (0,08)	1,00 (0,09)	0,898
Caudatus	2,95 (0,34)	2,96 (0,34)	0,885
Putamen	3,94 (0,39)	3,98 (0,39)	0,571
Hippocampus	3,42 (0,27)	3,42 (0,28)	0,960
ACC	4,72 (0,59)	4,83 (0,66)	0,342
Frontalloben	10,99 (1,11)	10,99 (1,09)	0,968
Total volym gråsubstans	657,17 (51,84)	651,73 (54,44)	0,546

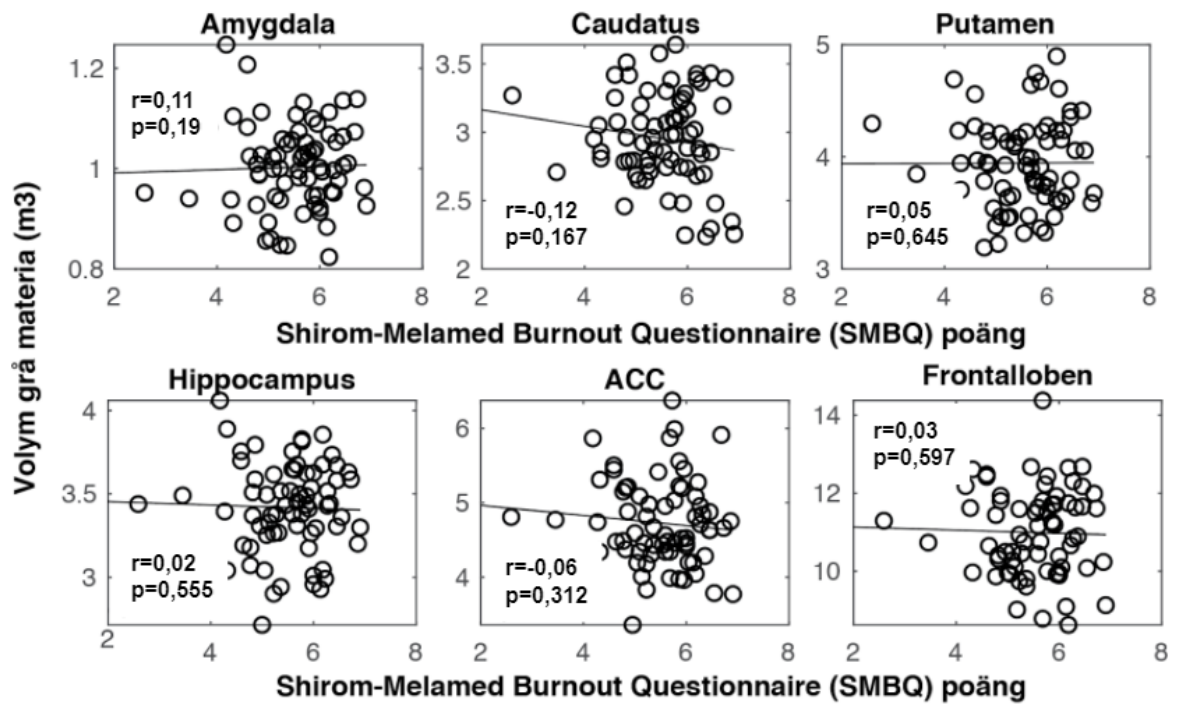
Volym är angett i cm³, med genomsnitt och standardavvikelse inom parentes
Förkortningar: ACC, anterior cingulate cortex.
P-värdena som visas är ej korrigerade för multipla jämförelser.



Figur 3: Gruppkillnader i volym gråsubstans i de olika strukturerna. Förkortningar: ACC, anterior cingulate cortex; UMS, Utmattningsyndrom.

6.3 Analys av samband mellan UMS och gråsubstans

Sambandsanalysen som undersökte om graden av UMS, mätt med SMBQ, korrelerade med mängden gråsubstans i de förvalda hjärnstrukturernas volym visade inte på några signifikanta samband (Figur 4).



Figur 4: Samband mellan volym gråsubstans i de olika strukturerna och graden av UMS, mätt med SMBQ-skalan. P-värdena som visas är inte korrigerade för multipla jämförelser. Förkortningar: ACC, anterior cingulate cortex.

7. Diskussion

Detta arbete hade som målsättning att studera neuroanatomiska förändringar i strukturer som tidigare forskning visat är påverkade hos patienter med UMS. Resultatet visade inga signifikanta skillnader i mängd gråsubstans i någon av strukturerna mellan gruppen med UMS och kontrollgruppen, och inga signifikanta samband mellan mängd gråsubstans och grad av UMS i patientgruppen.

Den här studien kunde alltså inte reproducera tidigare fynd vad det gäller neuroanatomiska förändringar i UMS(9,11,16–19). Det kan ha en mängd olika förklaringar.

Populationsstorleken i detta arbete var t.ex. förhållandevis stor för att vara en MR-studie om UMS. I tidigare studier har man undersökt mindre grupper mellan $n=30$ - $n=55$ (1,2,4,5,6), vilket ökar risken för fynd som inte går att reproducera (s.k. “false positive findings”)(30,31). Det är generellt ett problem inom biomedicinsk forskning att många fynd inte går att reproducera (33).

Å andra sidan kan resultatet också bero på tekniska förklaringar. I denna studie mättes de bilaterala strukturernas volymer och det genomsnittliga mätvärdet användes till all dataanalys. Det innebär att det inte har varit möjligt att jämföra de två hemisfärernas strukturer separat mot varandra. Det är möjligt att vissa signifikanta skillnader av den anledningen missats. I minst en tidigare studie har man sett skillnader på hemisfärnivå(17). Det beslutades också att mäta hela frontalkortex och jämföra totalvolymen gråsubstans i frontalloben. Även här hade det kanske varit möjligt att se signifikanta skillnader mellan grupperna om olika delar av frontalkortex hade mätts och jämförts separat. I tidigare forskning finns det exempel på studier där signifikanta skillnader har hittats när delar av frontalkortex har jämförts separat(19).

För att mäta nivå av utmattning valdes i denna studie frågeformuläret SMBQ. Det innehåller 22 frågor och anses vara lätt för försökspersonerna att fylla i och ha god validitet.

Egentligen är dock SMBQ ett formulär som är avsett att mäta begreppet “burnout” som även om det delar många likheter med UMS inte är identiskt. Därför menar Saboonchi et al. att skillnader i nivå av UMS inte alltid kan förklaras av nivå av “burnout” så som det mäts med SMBQ(34).

SMBQ, HAD och PSS för gruppen med UMS låg på värden som tyder på hög patologisk utmattning, risk för ångest och depression, och hög upplevd stress. Detta är förväntat för en grupp som är sjukskrivna för UMS. Motsvarande värden fanns inte tillgå för kontrollgruppen, och det är alltså oklart vilka nivåer som dessa låg på. Eftersom ångest, depression och stress är vanligt i normalpopulationen kan det hända att det var hög förekomst av detta även i kontrollgruppen, vilket kan ha bidragit till att maskera skillnader i hjärnvolymer. I framtida gruppjämförelser så bör dessa värden kontrolleras för.

MR-datan bearbetades automatiskt med VBM-programvara. Tekniken anses som tillförlitlig och är idag standard att använda för neuroanatomiska MR-studier(34). Det är dock viktigt att komma ihåg att olika program, eller olika versioner av samma program, kan segmentera MR-data på lite olika sätt(35). Av denna anledning är det också viktigt att samma MR-kamera används för all datainsamling till en studie. Till alla försökspersoner och kontroller har samma MR-kamera använts. Bilderna har sedan bearbetats på samma sätt med samma dataprogram.

Ett övergripande mål med den här typen av forskning är att få en bättre förståelse för neurobiologin bakom tillstånd som drabbar hjärnan, och i förlängningen därmed kunna ta fram t.ex. neuroanatomiska biomarkörer. Som forskningen ser ut idag är stödet för sådana potentiella biomarkörer ganska svagt för UMS. Forskning bedrivs även där man tittar på andra typer av biomarkörer, såsom funktionella skillnader eller skillnader på protein- eller hormonnivå. Framöver är det osäkert vilka biomarkörer som har störst potential att vara till hjälp i utredning och handläggning av sjukdomen. Oavsett så tyder resultaten i det här projektet på att eventuella UMS-relaterade förändringar i hjärnans anatomi inte är påtagliga och att andra typer av mått kan vara mer relevanta för framtida biomarkörs-forskning att fokusera på.

UMS är den snabbast ökande psykiatriska diagnosen i Sverige(1,2,5) och ingenting tyder på att den kommer att avta i incidens i närtid. Än så länge är det bara Sverige som använder den som klinisk diagnos och det har förekommit kritik mot att UMS tagits med i svenska versionen av ICD allt för snabbt, utan att följa de strikta procedurer och krav på studier som normalt föregår ett upptagande i manualen(5). Forskning som publicerats sedan diagnosen började användas ger till största delen stöd för att diagnosen beskriver ett existerande och distinkt sjukdomsspektrum(10). Vi vet genom tidigare forskning att etiologi och patogenes

skiljer sig åt mellan UMS och överlappande psykiatriska tillstånd. Vi vet också att behandlingar som är verksamma mot exempelvis depression inte har samma effekt på UMS. Det är därför av stort intresse att fortsätta och fördjupa forskningen om UMS för att med tiden förhoppningsvis få kunskap som hjälper både med prevention och bättre behandling av sjukdomen.

8. Slutsats

Detta arbete kunde inte reproducera fynden på neuroanatomiska förändringar hos personer med UMS som påvisats i tidigare studier. Arbetet har flera begränsningar som diskuteras ovan och med förfinade metoder och en större studiepopulation är det möjligt att signifikanta skillnader hade kunnat hittas. Forskningsfältet får anses som relativt nytt och de studier som finns är små och har gett delvis motstridiga resultat. Med tanke på att UMS är ett stort och växande folkhälsoproblem är det av stor vikt att forskningen fortsätter för att bygga vidare på vår kunskap om sjukdomen. Oavsett så tyder fyndet på att eventuella förändringar i hjärnans anatomi inte är påtagliga och att andra typer av mått (t.ex. funktionell hjärnabbildning) kan vara mer relevanta.

9. Populärvetenskaplig sammanfattning

Neuroanatomiska hjärnförändringar vid utmattningssyndrom

Författare:	Carl Norén
Examensarbete:	30 hp
Program:	Läkarprogrammet
År:	2021
Handledare:	Malin Björnsdotter
Nyckelord:	Utmattningssyndrom, Utbrändhet, Biomarkörer, MR

De senaste tre decennierna har förekomsten av psykisk ohälsa ökat stadigt i Sverige och många andra västländer. Denna ohälsa leder till långa sjukskrivningar och stort personligt lidande för de drabbade, liksom stora kostnader för samhället. I Sverige är det utmattningssyndrom som är den diagnos som står för den största ökningen i fråga om sjukdagar. Än så länge är Sverige det enda landet som använder utmattningssyndrom som diagnos. I andra länder diagnosticeras motsvarande patienter typiskt med ångest, depression eller andra stressrelaterade diagnoser. Patienter som diagnosticeras med utmattningssyndrom uppfyller ofta även kriterierna för depression eller ångest vid något tillfälle under sjukdomsförloppet, men spektrumet av symtom samt sjukdomens förlopp anses ändå vara tillräckligt olika mellan dessa diagnoser för att de ska klassificeras som olika diagnoser. Inom psykiatri är det vanligt med denna typ av överlapp mellan diagnoser, men tanke på att behandling och förebyggande arbete kan skilja sig åt för överlappande sjukdomstillstånd är det av stort värde både för den enskilda individen och för samhället i stort att diagnosen sätts korrekt. Om man hade funnit mätbara anatomiska skillnader som stöder diagnosen utmattningssyndrom hade det kunna vara till stor hjälp både för diagnostik, val av behandling och för att upptäcka sjukdomen tidigt.

På senare år har magnetkamerastudier påvisat neuroanatomiska förändringar i hjärnan hos personer med utmattningssyndrom. Men, antalet studier är fortfarande få och resultaten är än så länge inte entydiga. Syftet med detta arbete var därför att undersöka om neuroanatomiska förändringar som tidigare påvisats hos personer med UMS återfinns i en relativt stor population med patienter sjukskrivna för UMS jämfört med kontroller, samt att undersöka om det finns något samband mellan graden av UMS och hjärnförändringar.

I studien inkluderades 70 personer sjukskrivna för utmattningssyndrom och 70 kontrolldeltagare. Hjärnabbildning genomfördes med magnetkamera, och graden av utmattningssyndrom mättes via självskattade frågeformulär.

Analyserna visade ingen signifikant skillnad mellan gruppen med utmattningssyndrom och kontrolldeltagarna i volym gråsubstans i någon av de valda hjärnstrukturerna. Inte heller hittades några signifikanta samband mellan volymen gråsubstans i dessa strukturer och grad av utmattningssyndrom.

10. Referenser

1. Åsberg M, Glise K, Herlofson J, Jacobsson, Krakau I, Nygren Å, et al. Utmattningssyndrom—en kunskapsöversikt om stressrelaterad psykisk ohälsa. Stockholm. Socialstyrelsen; 2003. ISBN: 91-7201-786-4. [cited 2021 Dec 18]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2003-123-18.pdf>
2. Försäkringskassan. Sjukfrånvaro i psykiatriska diagnoser. En registerstudie av Sveriges arbetande befolkning i åldern 20–69 år. Försäkringskassan; 2020. (Socialförsäkringsrapport 2020:8).
3. Hallsten L, Bellaagh K, Gustafsson K. Utbränning i Sverige : en populationsstudie [Internet]. Arbetslivsinstitutet; 2002 [cited 2021 Dec 18]. Available from: <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/4287>
4. Besèr A, Sorjonen K, Wahlberg K, Peterson U, Nygren A, Asberg M. Construction and evaluation of a self rating scale for stress-induced exhaustion disorder, the Karolinska Exhaustion Disorder Scale. *Scand J Psychol*. 2014 Feb;55(1):72–82.
5. Därför skenade diagnosen utmattningssyndrom [Internet]. *Psykologtidningen*. [cited 2021 Dec 22]. Available from: <https://psykologtidningen.se/2021/03/09/diagnosen-som-skenade/>
6. Vingård E. Psykisk ohälsa, arbetsliv och sjukfrånvaro: En kunskapsöversikt. Forte, Forskningsrådet för hälsa, arbetsliv och välfärd; 2015. ISBN: 978-91-88561-31-2 [cited 2022 Feb 8] Available from: <https://forte.se/publikation/psykisk-ohalsa-arbetsliv-och-sjukfranvaro/>
7. Kristiansen J, Friberg MK, Eller N, Brandt LPA, Glasscock DJ, Pihl-Thingvad J, et al. Comparison of exhaustion symptoms in patients with stress-related and other psychiatric and somatic diagnoses. *BMC Psychiatry*. 2019 Mar 4;19(1):84.
8. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annu Rev Psychol*. 2001;52:397–422.
9. Gavelin HM, Neely AS, Dunås T, Eskilsson T, Järholm LS, Boraxbekk C-J. Mental fatigue in stress-related exhaustion disorder: Structural brain correlates, clinical characteristics and relations with cognitive functioning. *NeuroImage Clin*. 2020;27:102337.
10. Åsberg M, Nygren Å, Nager A. Att skilja mellan depression och utmattningssyndrom. *Läkartidningen*. 2013;110:484–6.
11. Grossi G, Perski A, Osika W, Savic I. Stress-related exhaustion disorder--clinical manifestation of burnout? A review of assessment methods, sleep impairments, cognitive disturbances, and neuro-biological and physiological changes in clinical burnout. *Scand J Psychol*. 2015 Dec;56(6):626–36.
12. Taylor SE, Stanton AL. Coping resources, coping processes, and mental health. *Annu Rev Clin Psychol*. 2007;3:377–401.
13. Chu B, Marwaha K, Sanvictores T, Ayers D. Physiology, Stress Reaction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Dec 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/>
14. Kim EJ, Pellman B, Kim JJ. Stress effects on the hippocampus: a critical review. *Learn Mem Cold Spring Harb N*. 2015 Sep;22(9):411–6.
15. Micale V, Drago F. Endocannabinoid system, stress and HPA axis. *Eur J Pharmacol*. 2018 Sep 5;834:230–9.
16. Savic I. Structural changes of the brain in relation to occupational stress. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 2015 Jun;25(6):1554–64.
17. Savic I, Perski A, Osika W. MRI Shows that Exhaustion Syndrome Due to Chronic Occupational Stress is Associated with Partially Reversible Cerebral Changes. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 2018 Mar 1;28(3):894–906.

18. Chow Y, Masiak J, Mikołajewska E, Mikołajewski D, Wójcik GM, Wallace B, et al. Limbic brain structures and burnout-A systematic review. *Adv Med Sci.* 2018 Mar;63(1):192–8.
19. Blix E, Perski A, Berglund H, Savic I. Long-term occupational stress is associated with regional reductions in brain tissue volumes. *PLoS One.* 2013;8(6):e64065.
20. Castro DC, Bruchas MR. A Motivational and Neuropeptidergic Hub: Anatomical and Functional Diversity within the Nucleus Accumbens Shell. *Neuron.* 2019 May 8;102(3):529–52.
21. Rolls ET. The cingulate cortex and limbic systems for action, emotion, and memory. *Handb Clin Neurol.* 2019;166:23–37.
22. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2016 Jan;41(1):3–23.
23. Woon FL, Sood S, Hedges DW. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 Oct 1;34(7):1181–8.
24. Lerch JP, van der Kouwe AJW, Raznahan A, Paus T, Johansen-Berg H, Miller KL, et al. Studying neuroanatomy using MRI. *Nat Neurosci.* 2017 Feb 23;20(3):314–26.
25. Lundgren-Nilsson Å, Jonsdottir IH, Pallant J, Ahlborg G. Internal construct validity of the Shirom-Melamed Burnout Questionnaire (SMBQ). *BMC Public Health.* 2012 Jan 3;12:1.
26. CAT12.8 - Computational Anatomy Toolbox for SPM12 [Internet]. [cited 2022 Jan 9]. Available from: <http://www.neuro.uni-jena.de/cat12-html/cat.html>
27. Rao NP, Jeelani H, Achalia R, Achalia G, Jacob A, Bharath RD, et al. Population differences in brain morphology: Need for population specific brain template. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2017 Jul 30;265:1–8.
28. Lisspers J, Nygren A, Söderman E. Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD): some psychometric data for a Swedish sample. *Acta Psychiatr Scand.* 1997 Oct;96(4):281–6.
29. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002 Feb;52(2):69–77.
30. Scarpazza C, Tognin S, Frisciata S, Sartori G, Mechelli A. False positive rates in Voxel-based Morphometry studies of the human brain: Should we be worried? *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 May 1;52:49–55.
31. Fusar-Poli P, Radua J, Frascarelli M, Mechelli A, Borgwardt S, Di Fabio F, et al. Evidence of reporting biases in voxel-based morphometry (VBM) studies of psychiatric and neurological disorders. *Hum Brain Mapp.* 2014 Jul;35(7):3052–65.
32. Ioannidis JPA, Munafò MR, Fusar-Poli P, Nosek BA, David SP. Publication and other reporting biases in cognitive sciences: detection, prevalence, and prevention. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2014 [cited 2014 Apr 9]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661314000540>
33. Saboonchi F, Perski A, Grossi G. Validation of Karolinska Exhaustion Scale: psychometric properties of a measure of exhaustion syndrome. *Scand J Caring Sci.* 2013 Dec;27(4):1010–7.
34. Vanasse TJ, Fox PM, Barron DS, Robertson M, Eickhoff SB, Lancaster JL, et al. BrainMap VBM: An environment for structural meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2018 Aug;39(8):3308–25.
35. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage.* 2000 Jun;11(6 Pt 1):805–21.

11. Bilagor

11.1 Diagnoskriterier

Diagnostiska kriterier för UMS (ICD-10 kod F 43.8A)

Samtliga kriterier som betecknas med stor bokstav måste vara uppfyllda.

A. Fysiska och psykiska symtom på utmattning under minst två veckor. Symtomen har utvecklats till följd av en eller flera identifierbara stressfaktorer vilka har förelegat under minst sex månader.

B. Påtaglig brist på psykisk energi eller uthållighet dominerar bilden

C. Minst fyra av följande symtom har förelegat i stort sett varje dag under minst två veckor:

1) Koncentrationssvårigheter eller minnesstörning

2) Påtagligt nedsatt förmåga att hantera krav eller att göra saker under tidspress

3) Känsломässig labilitet eller irritabilitet

4) Sömnstörning

5) Påtaglig kroppslig svaghet eller uttrötthet

6) Fysiska symtom såsom värk, bröstsmärtor, hjärklappning, magtarmsbesvär, yrsel eller ljudkänslighet

D. Symtomen orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion i arbete, socialt eller i andra viktiga avseenden.

E. Beror ej på direkta fysiologiska effekter av någon substans (t ex missbruksdrog, medicinering) eller någon somatisk sjukdom/skada (t ex hypothyreoidism, diabetes, infektionssjukdom).

F. Om kriterierna för egentlig depression, dystymi eller generaliserat ångestsyndrom samtidigt är uppfyllda anges utmattningssyndrom enbart som tilläggs-specifikation till den aktuella diagnosen.

11.2 Shirom-Melamed Burnout Questionnaire

SMBQ

Här nedanför beskriver vi ett antal tillstånd, som var och en kan uppleva då och då. Var god fyll i, i vilken mån dessa upplevelser vanligtvis förekommer hos dig under större delen av dagtid.

		Nästan aldrig	1	2	3	4	5	6	Nästan alltid	7
1	Jag känner mig trött.	1	2	3	4	5	6	7		
②	Jag känner mig pigg.	1	2	3	4	5	6	7		
3	Jag känner mig fysiskt utmattad.	1	2	3	4	5	6	7		
4	Jag känner att jag har fått nog.	1	2	3	4	5	6	7		
⑤	Jag känner mig full av energi.	1	2	3	4	5	6	7		
6	Mina "batterier" är "uttömda."	1	2	3	4	5	6	7		
⑦	Jag känner mig allert.	1	2	3	4	5	6	7		
8	Jag känner mig utbränd.	1	2	3	4	5	6	7		
9	Jag känner mig mentalt trött.	1	2	3	4	5	6	7		
10	Jag känner att jag inte orkar gå upp på morgonen.	1	2	3	4	5	6	7		
⑪	Jag känner mig aktiv.	1	2	3	4	5	6	7		
12	Jag känner mig dåsig.	1	2	3	4	5	6	7		
13	Jag är spänd.	1	2	3	4	5	6	7		
⑭	Jag känner mig avspänd.	1	2	3	4	5	6	7		
15	Jag känner mig rastlös.	1	2	3	4	5	6	7		
16	Jag känner en stark inre spänning.	1	2	3	4	5	6	7		
17	Jag känner mig för trött för att tänka.	1	2	3	4	5	6	7		
18	Jag har svårt att koncentrera mig.	1	2	3	4	5	6	7		
19	Jag känner mig trögtänkt.	1	2	3	4	5	6	7		
20	Jag kan inte tänka klart.	1	2	3	4	5	6	7		
21	Det är svårt för mig att tänka på komplicerade saker.	1	2	3	4	5	6	7		
22	Jag känner mig splittrad i tankarna.	1	2	3	4	5	6	7		