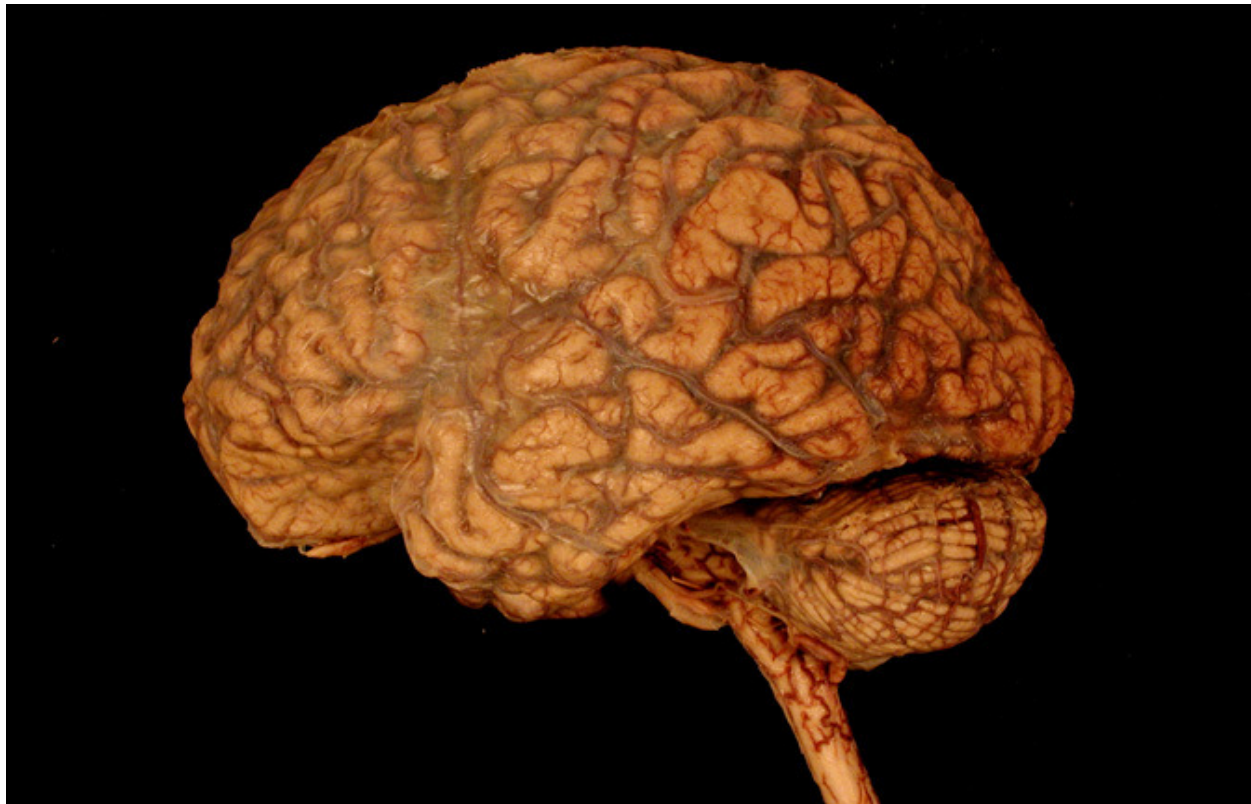


Den stressade hjärnan



*Prof Peter Währborg MD PhD
SLU/Sahlgrenska Academy,
Göteborg, Sweden*



Disposition

- Hjärnan – hur ser den ut och hur fungerar den?
- Den stressade hjärnan: bemästring
- Stressreaktioner (kort repetition)
- Den stressade hjärnan: funktionsstörningar
- Neurogenes
- Behandling

Akut/Posttraumatiskt stressyndrom (ASD/PTSD)

- Vanligt tillstånd
 - livstidsprevalens
 - män ca 5%,
 - kvinnor ca 10%
 - Karakteristika:
 - intrång, undvikande, vegetativa symtom



Typisk klinisk bild vid **ASD/PTSD** (efter 4 v)

Akut fas

Allvarligt fysiskt el psykiskt hot (vettskrämd!)

Dissociation – depersonalisation

Minns inte viktiga delar av händelsen (dissociativ amnesi)

Posttraumatisk fas

Återupplevande

Mardrömmar

Intensivt obehag inför upplevelser som symboliserar eller associerar till händelsen

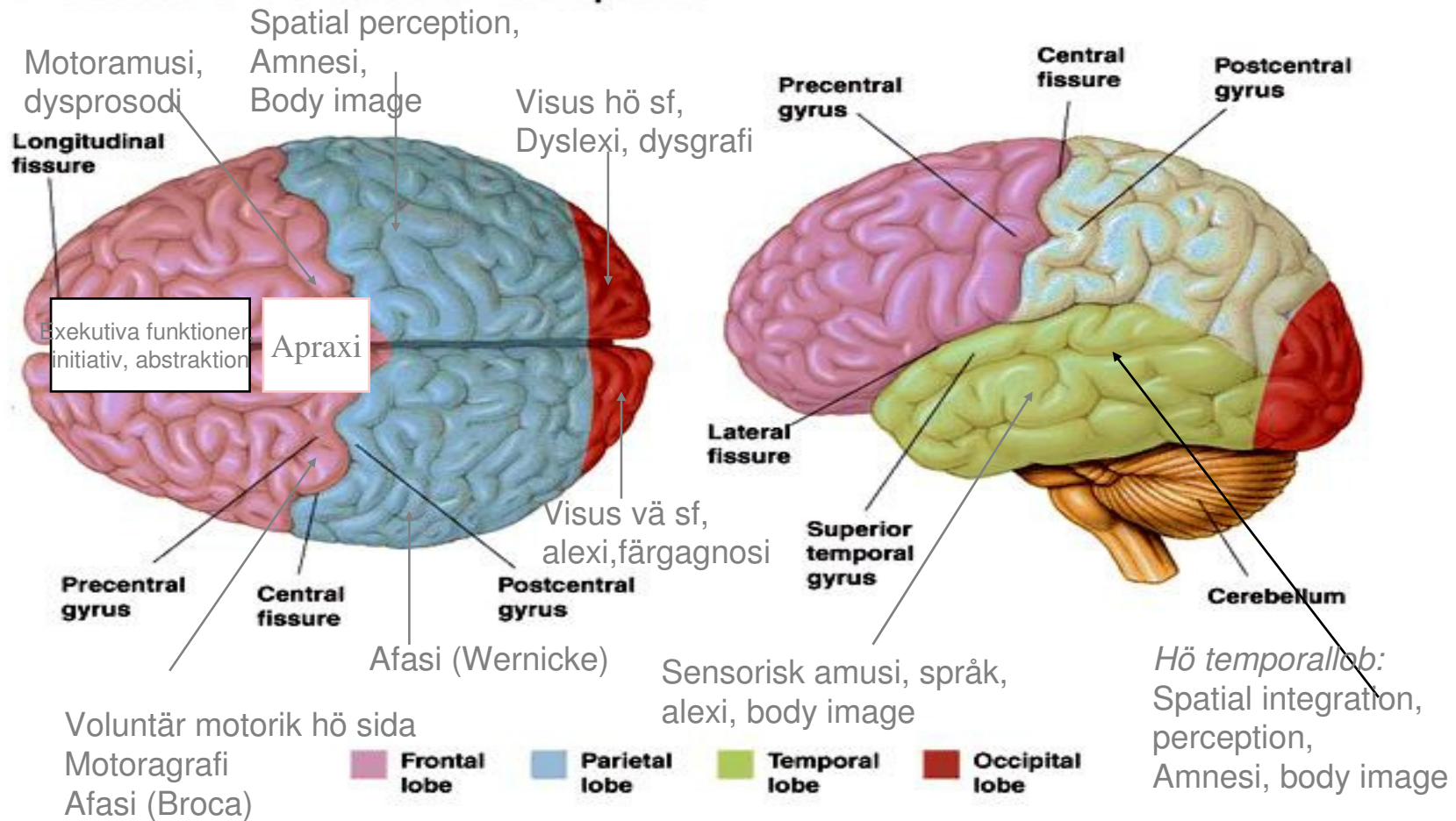
Undvikande beteende

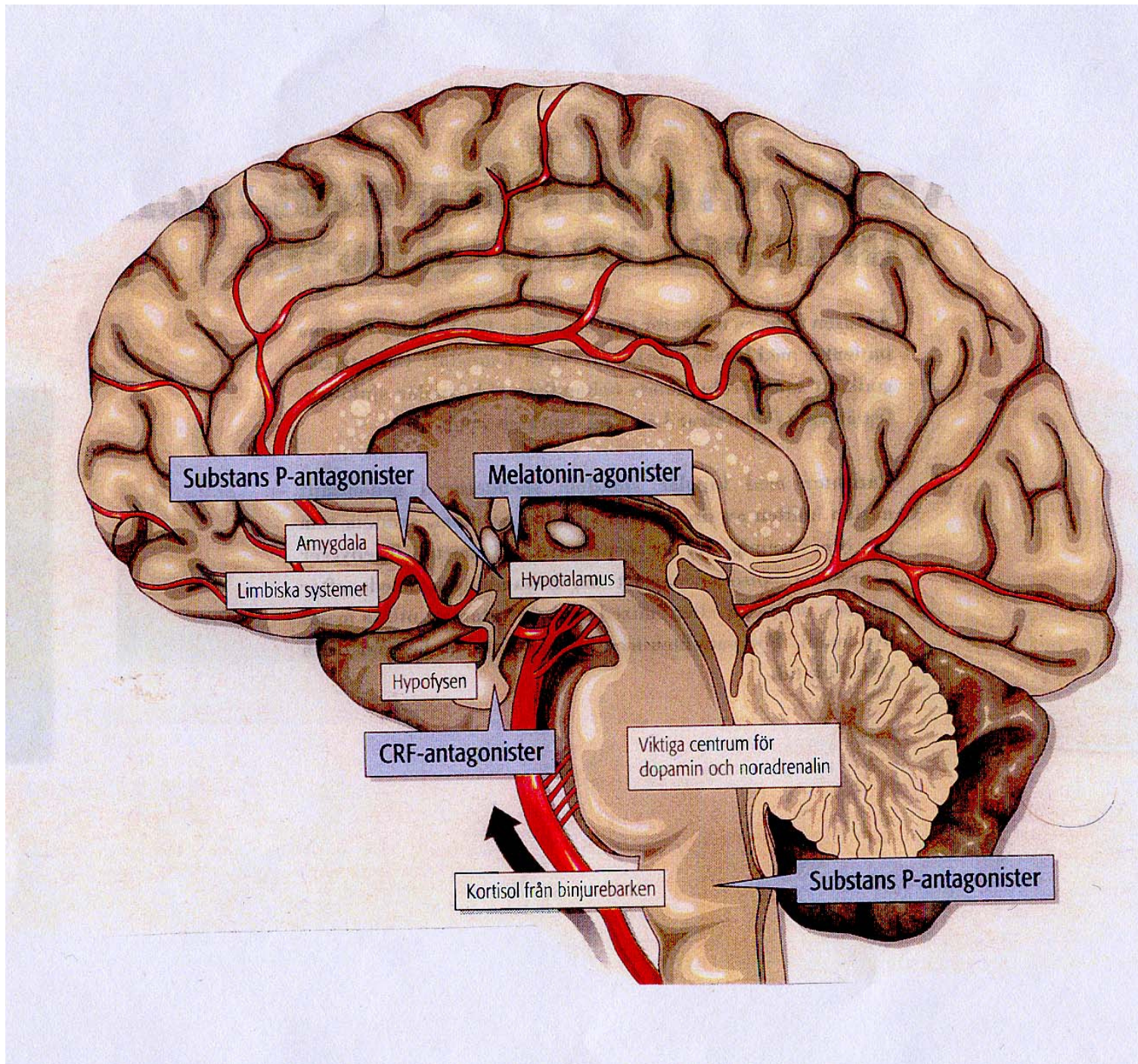
Sömnstörning, irritabilitet, vredesutbrott, neuropsykologisk störning, vegetativa symtom

- Hjärnan – hur ser den ut och hur fungerar den?
- Den stressade hjärnan: bemästring
- Stressreaktioner
- Den stressade hjärnan: funktionsstörningar
- Neurogenes
- Behandling

Neocortex funktioner

► The Lobes of the Cerebral Hemispheres





Högre kortikala funktioner – ex afasi

SPEAKING A HEARD WORD

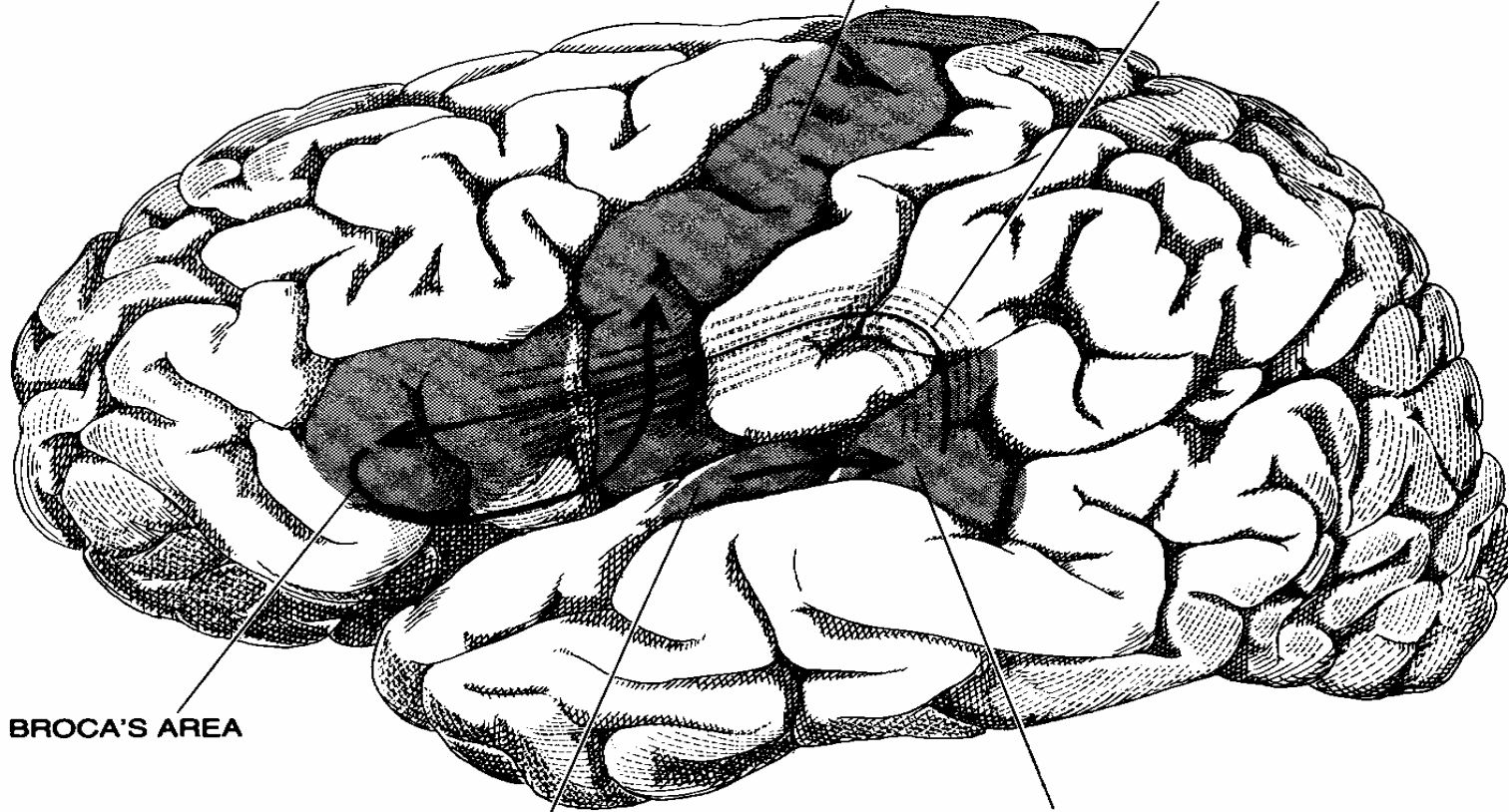
MOTOR CORTEX

ARCUATE FASCICULUS

BROCA'S AREA

PRIMARY AUDITORY AREA

WERNICKE'S AREA



BERÅTTELSE

Om en **DUMBE**, som kan siunga:

af

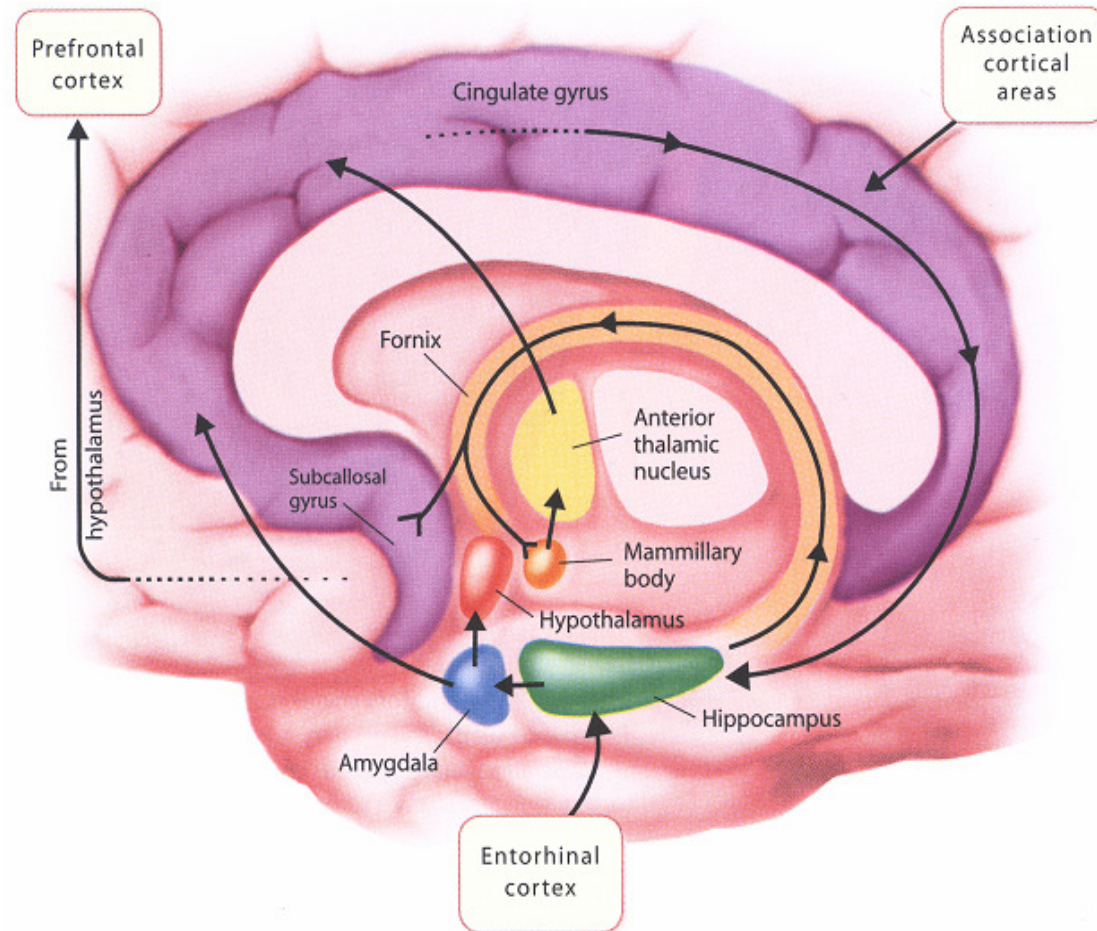
OLOF DAHLIN.

Jon Persson, en Bondeson från Ofvankihl i Juleta socken i Sörmanland, född 1703, upfödd på vanligt enfaldigt sätt, at veta sin Christendom och läsa i bok, föll år 1736, sen han i 3. år varit gift, i en hetlig sjukdom, hvaruti han blef rörd af slag på hela högra sidan af kroppen, och aldeles *mål-lös*. Efter nästan et halft års lång-

Paleocortex



Limbiska systemet



Limbiska systemet

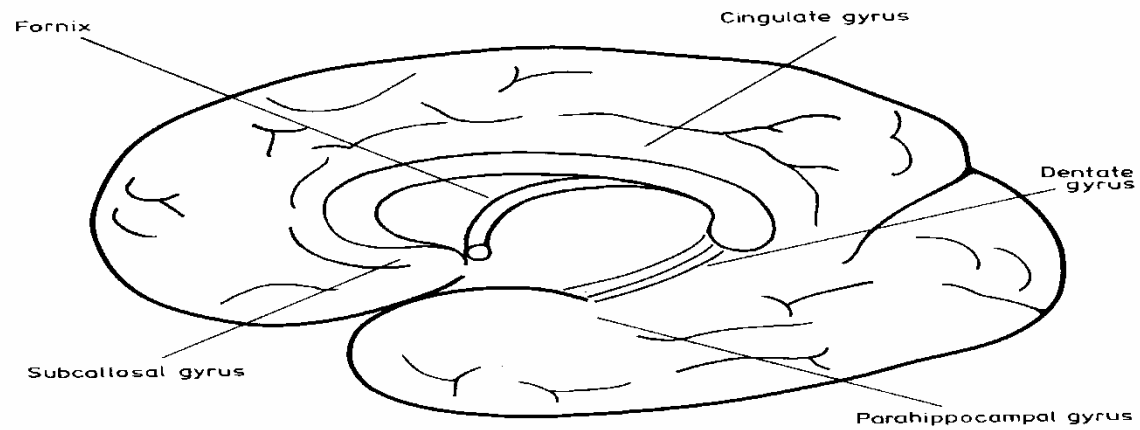


Fig. 2.15 The limbic lobe.

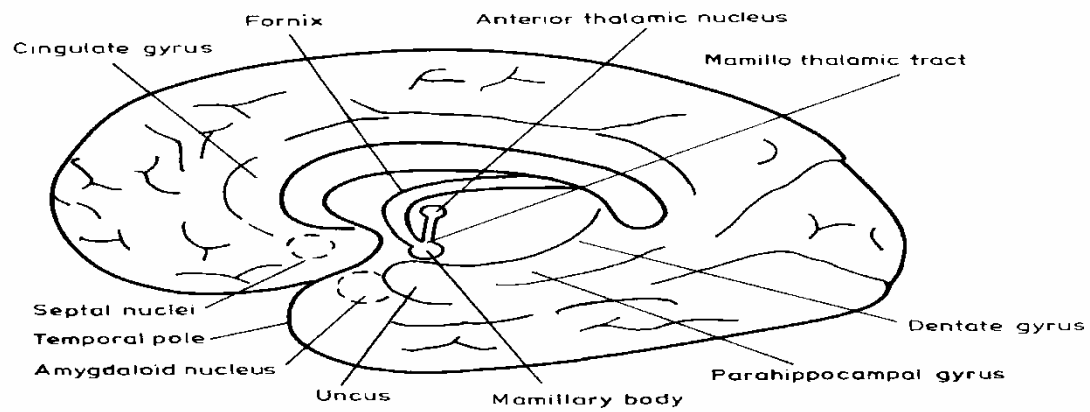
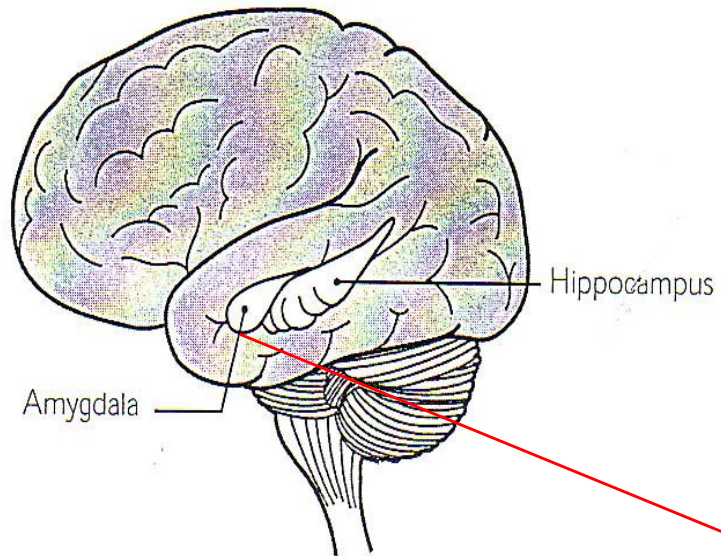


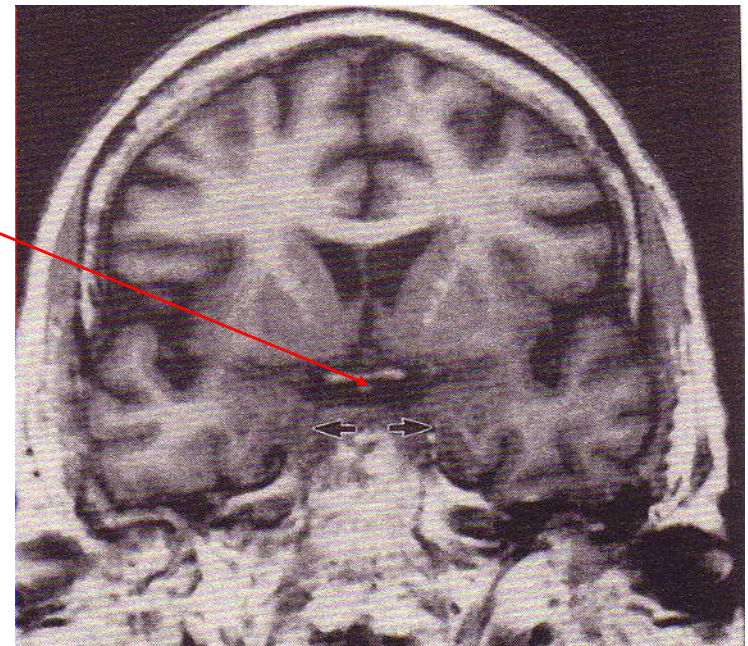
Fig. 2.16 The limbic system.

Amygdala – hjärnans dirigent

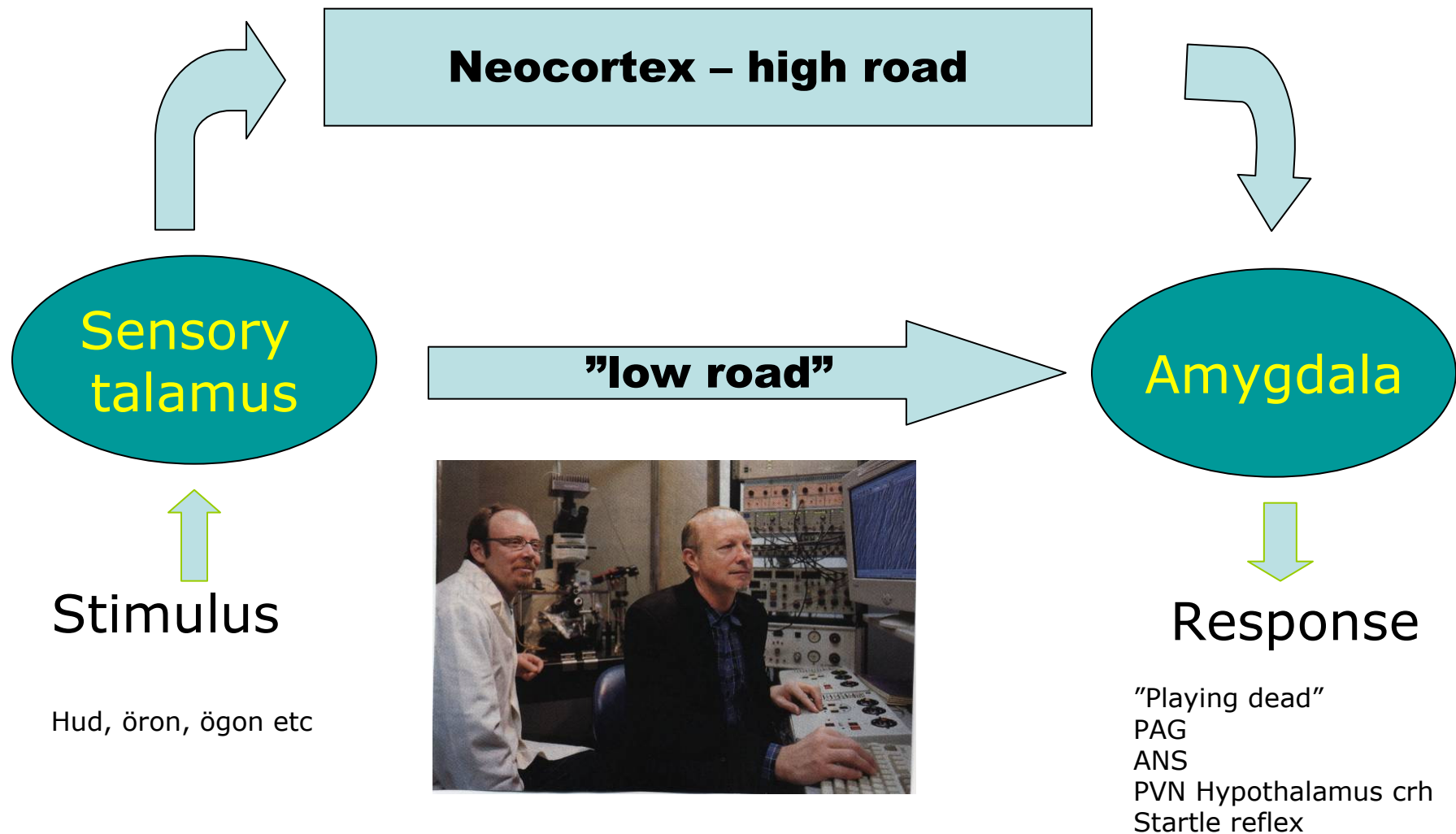


Währborg 2002

From LeDoux 1998

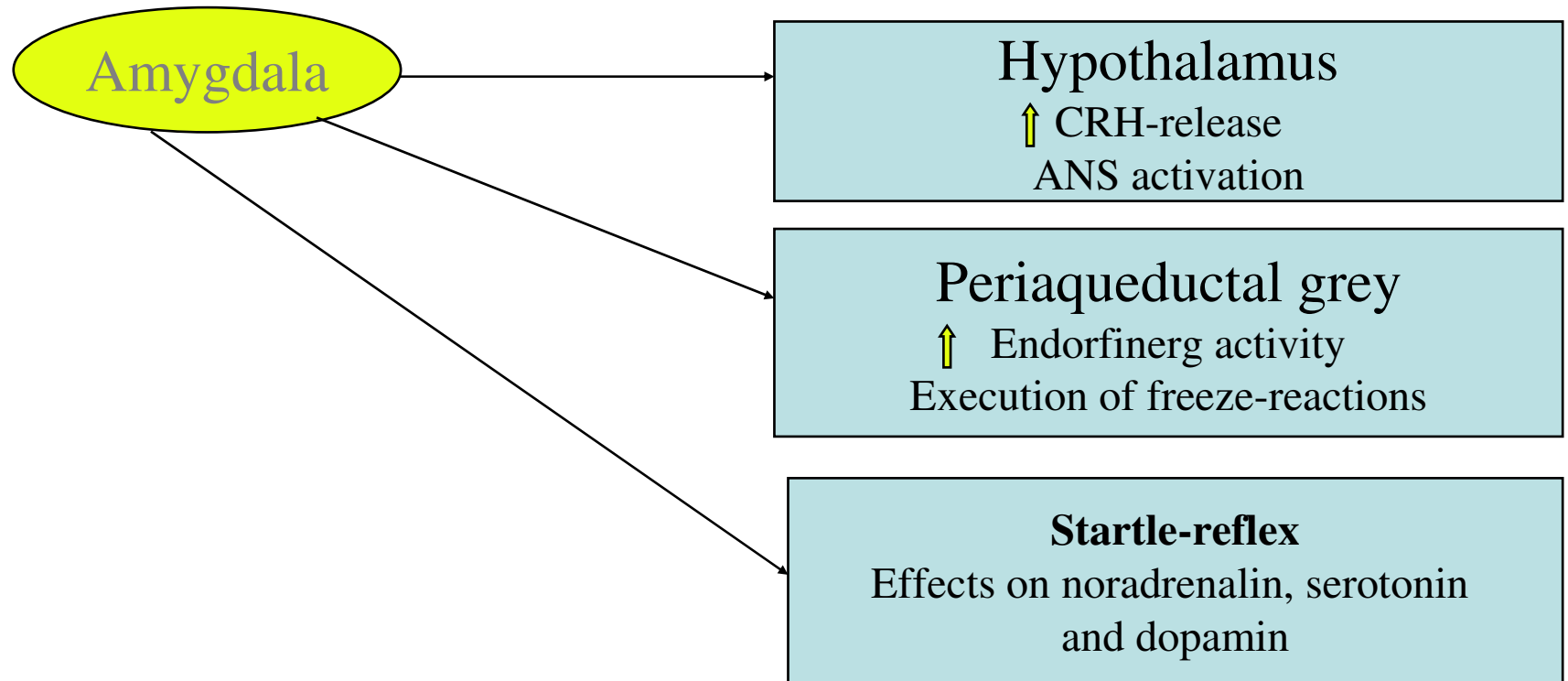


Kropp och själ i ny belysning



Efter bl.a. Le Doux 1995

Amygdala - efferent aktivering



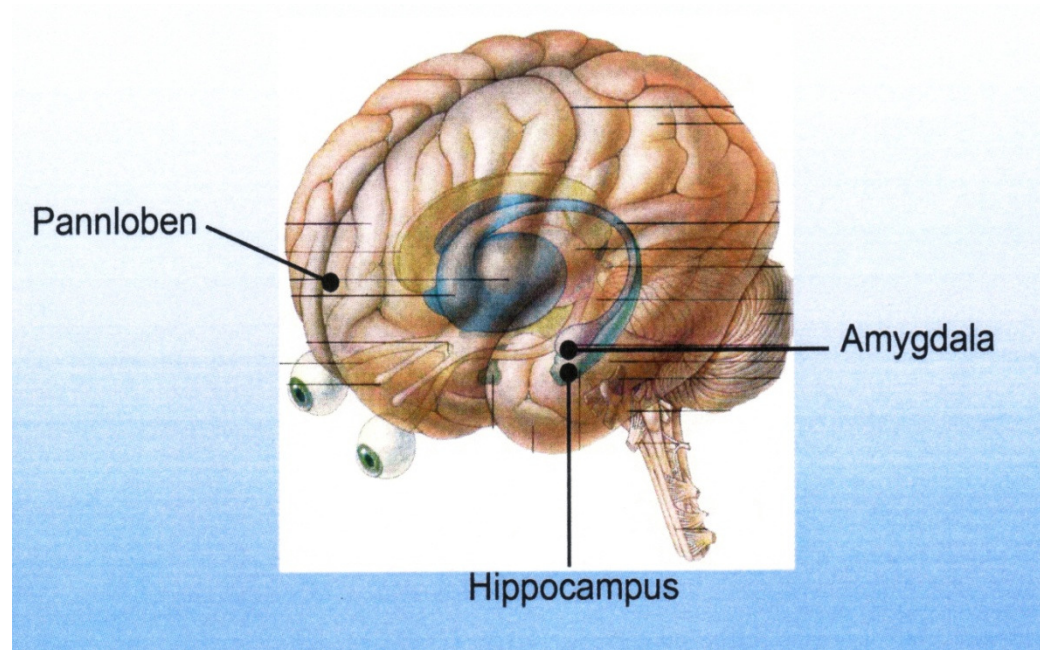
Amygdala – centrum för känsloreaktioner

- Ångest är associerad med ökad aktivitet oberoende av orsak
- Kronisk stress leder till hypertrofiska reaktioner med ökad volym och synapsnybildning

Hur regleras amygdalaaktivitet?

- Aktivitet i främre delen av gyrus cinguli minskar aktivitet i amygdala
- Vid posttraumatisk stress saknas normal dämpning av amygdala
- Aktivitet av amygdala styrs bl a av CRF.

Hippokampus



Minnesfunktionen (1)

Peririnala cortex: Igenkänning (2)

Parahippokampala cortex: Spatiala minnesfunktioner (3,4)

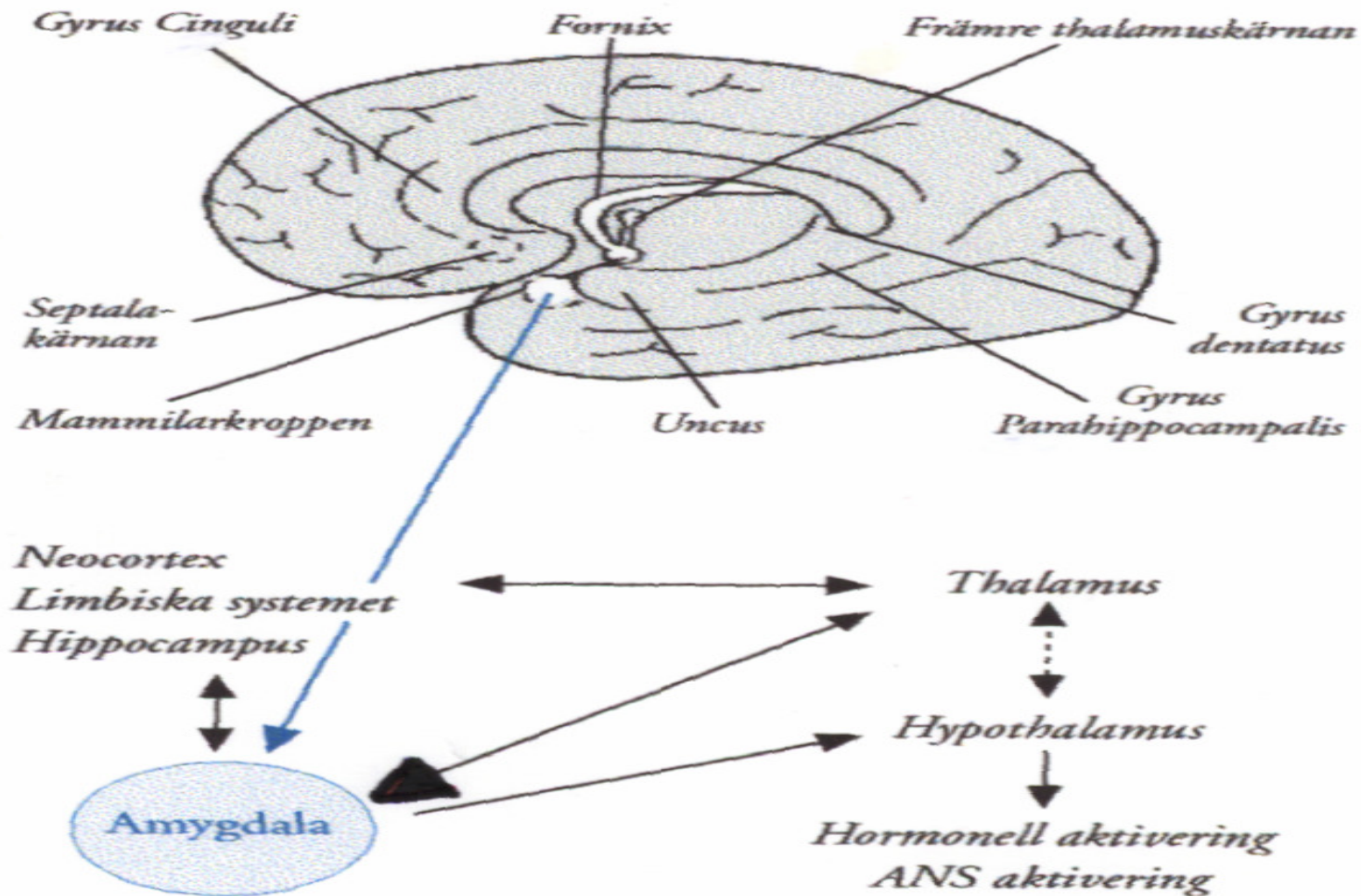
Minne engagerar främre delen, återkallande bakre delen (5-6)

Emotionellt kontextuellt färgade minnen (7-9)

GC II receptorer (10-15)

- Nosologi – stress och stressrelaterad sjukdom
- Hjärnan – hur ser den ut och hur fungerar den?
- **Den stressade hjärnan: bemästring**
- Stressreaktioner
- Den stressade hjärnan: funktionsstörningar
- Neurogenes
- Behandling

Den stressade hjärnan



Vad händer i neocortex?

- Coping (problem och emotionsfokuserad)
 - kognitiv, emotionell
- Personlighet
- Alexithymi
- Locus of control
- Self-efficacy

Coping - KASAM

Coping is the process of **managing demands** (external or internal) that are appraised as taxing or exceeding the resources of the person.

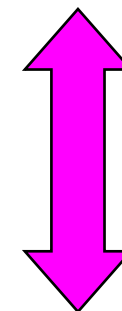
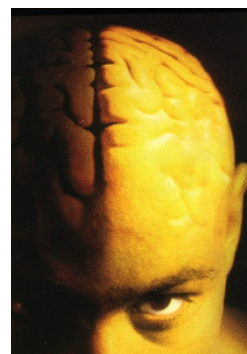
(Lazarus & Folkman, 1984)

Coping consists of **efforts**, both action-oriented, and intrapsychic, to manage (i.e. master, tolerate, reduce, minimize) environmental and internal demands and conflicts among them.

(Lazarus & Launier, 1978)

Neokortikal stress

- Vi är våra relationer (till)
 - - oss själva
 - - andra
 - - objekt
 - - ”Gud”
- Kognitiv och
- emotionell stress



Kognition

Emotion

Alexithymi

- Svårigheter att beskriva känslor
- Svårigheter att skilja emotionella och kroppsliga upplevelser
- Toronto Alexithymia Scale (TAS)

Locus of control

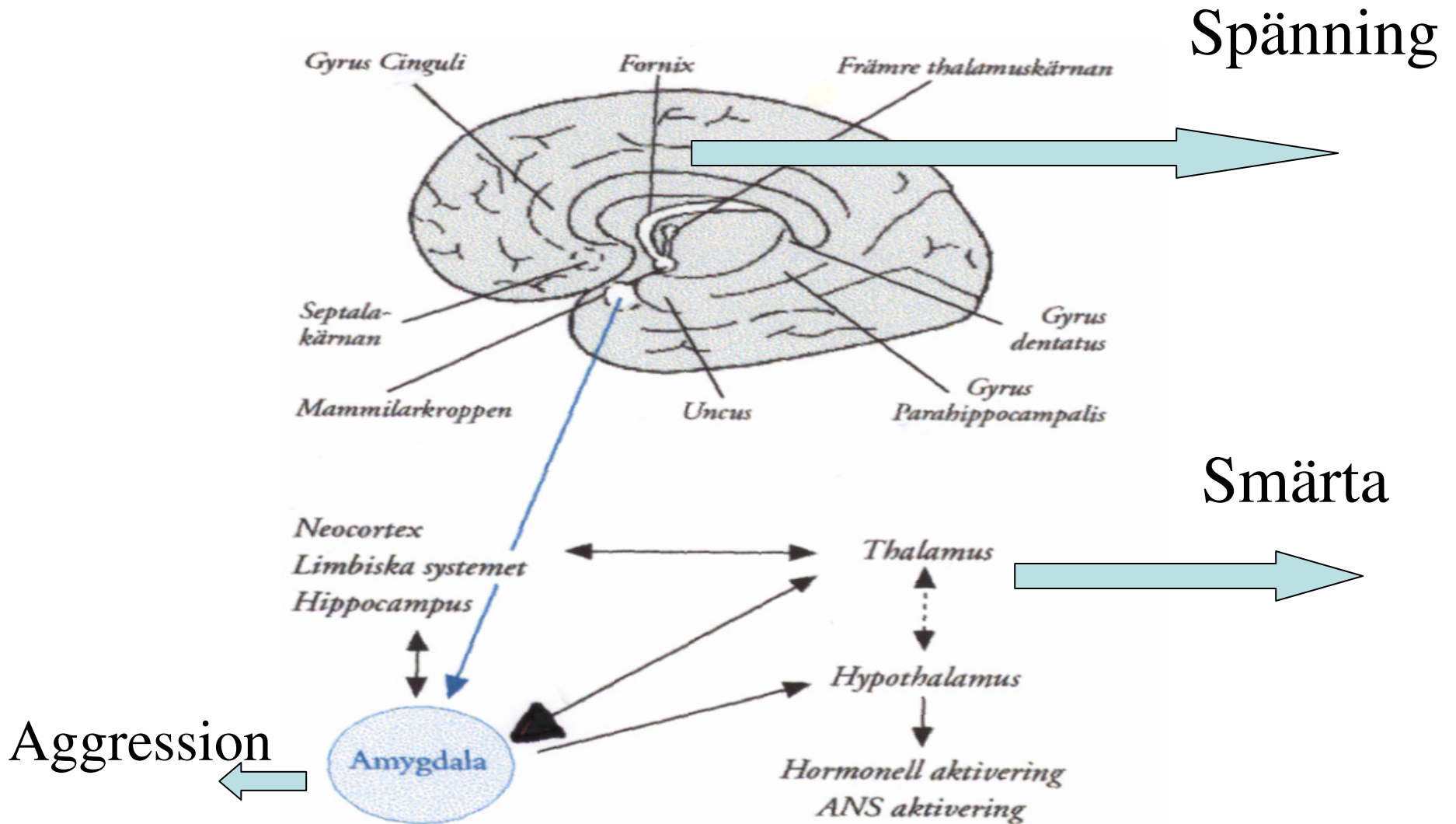
- Personens attribution av orsak – intern eller extern

Self-efficacy

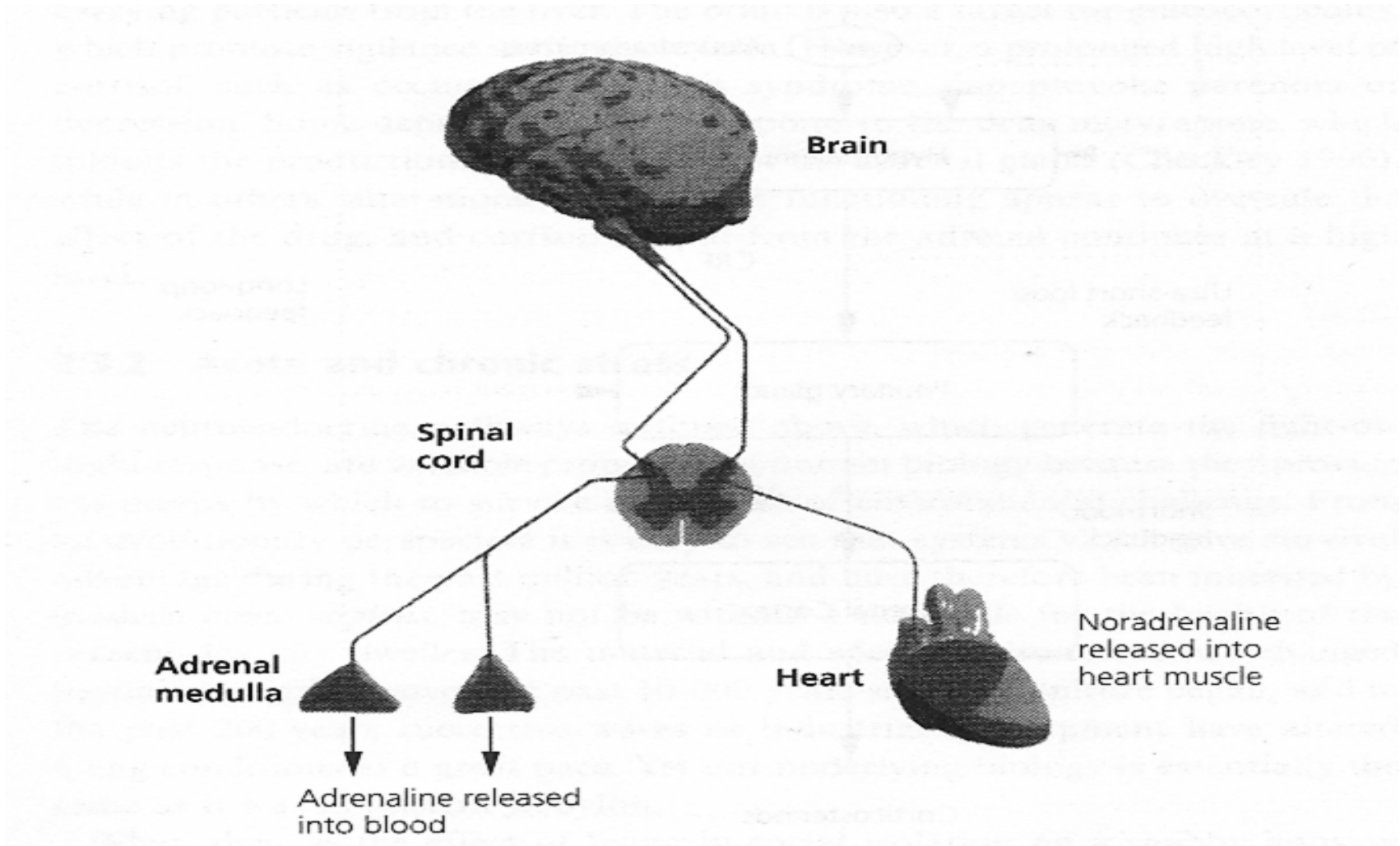
- Self-efficacy (tilltro) beliefs:
 - Influence and
 - Effort expanded when facing difficulties
 - Thought patterns and affective reactions

- Nosologi – stress och stressrelaterad sjukdom
- Hjärnan – hur ser den ut och hur fungerar den?
- Den stressade hjärnan: bemästring
- **Stressreaktioner**
- Den stressade hjärnan: funktionsstörningar
- Neurogenes
- Behandling

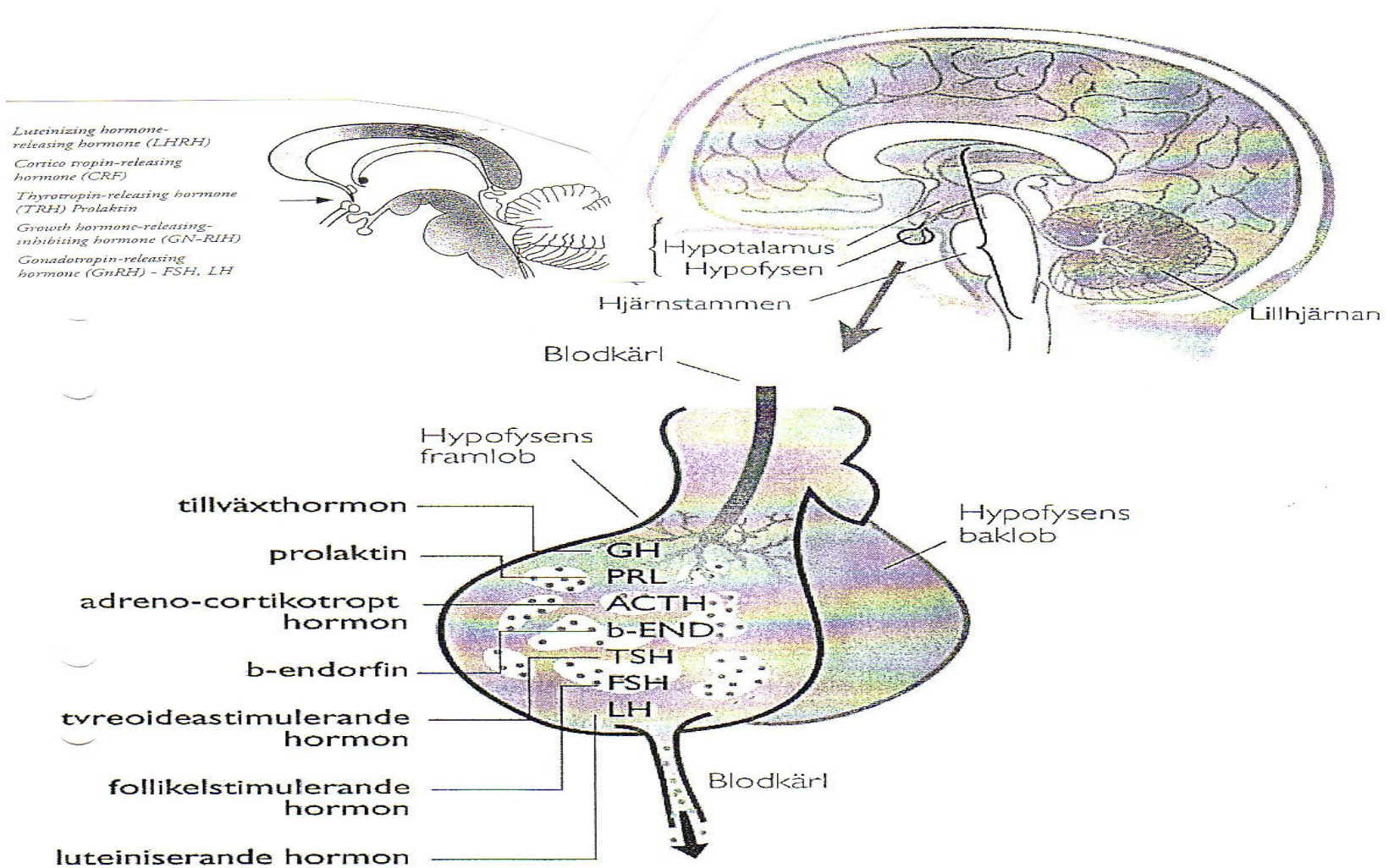
Aggressiv stress



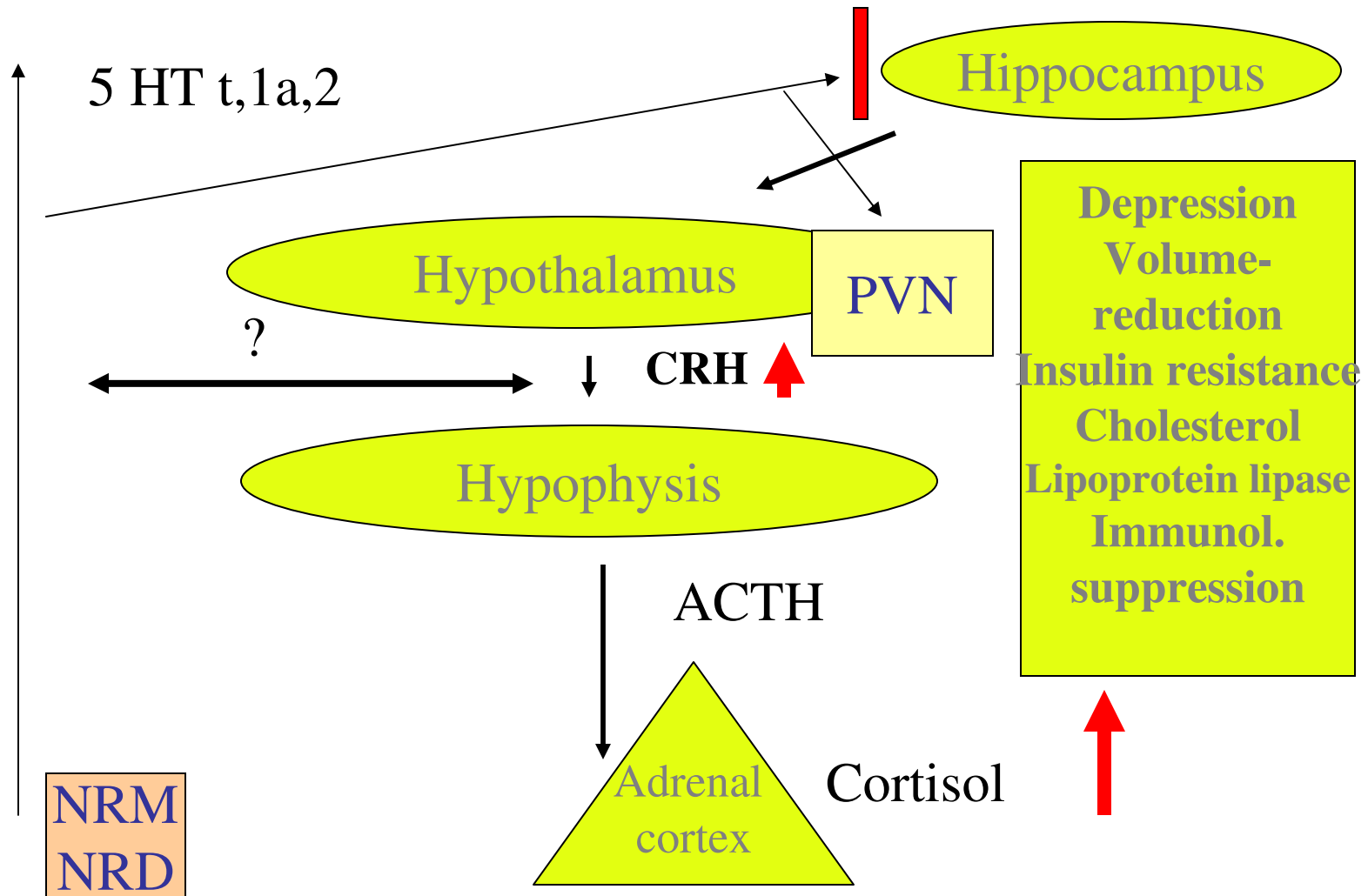
Sympaticus effekter



Uppgivenhetsstress

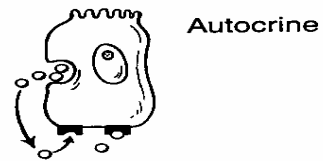


HPA axeln vid stress



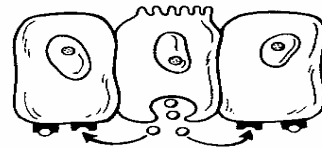
- Nosologi – stress och stressrelaterad sjukdom
- Hjärnan – hur ser den ut och hur fungerar den?
- Den stressade hjärnan: bemästring
- Stressreaktioner
- **Den stressade hjärnan: funktionsstörningar**
- Neurogenes
- Behandling

Chemical messengers



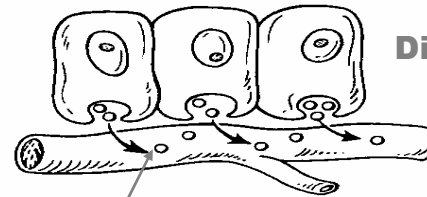
Autocrine

Verkar på samma cell



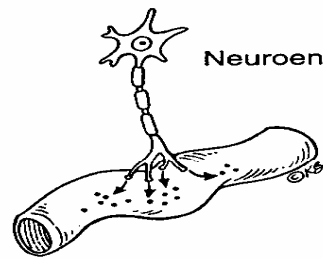
Paracrine **Verkar på närliggande cell**

Endocrine



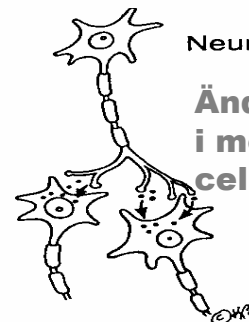
Distans

Hormoner



Neuroendocrine

Från nerv till blod



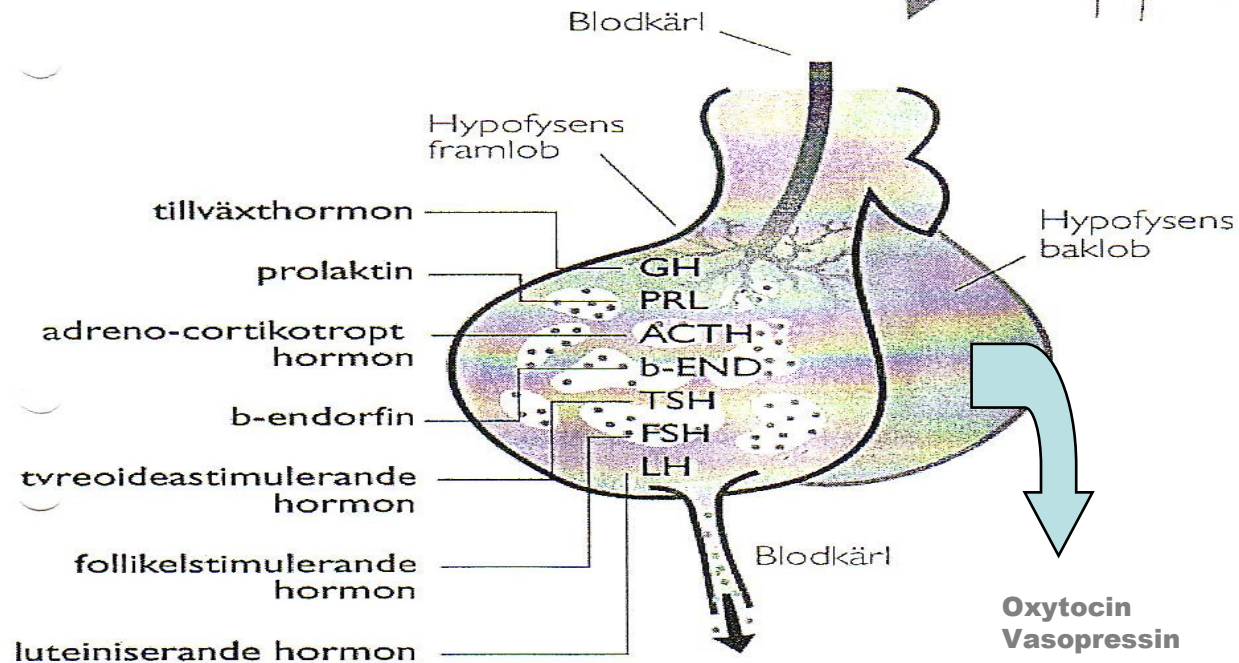
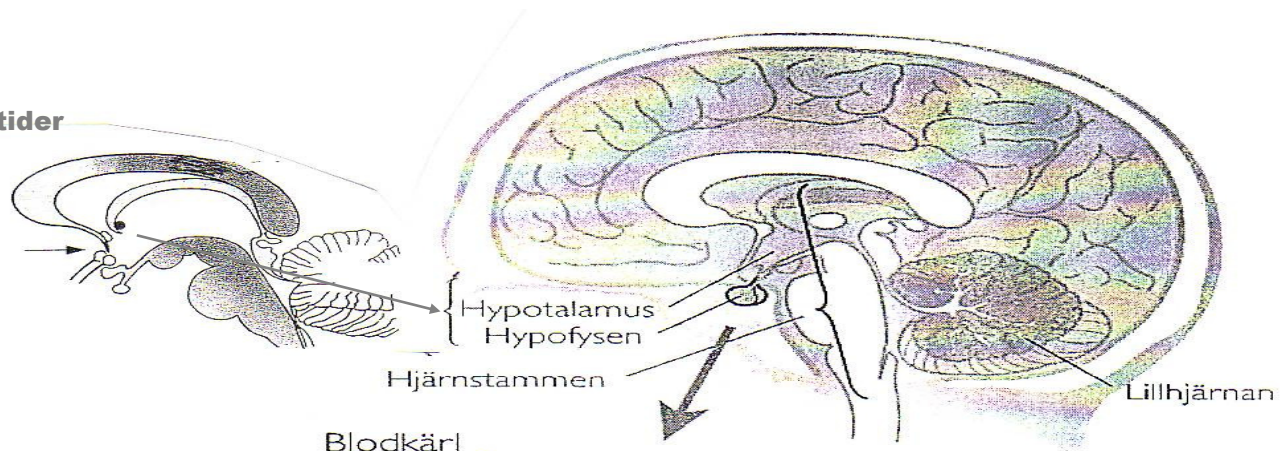
Neurotransmitter

Ändrar el. akt. i mottagande cell

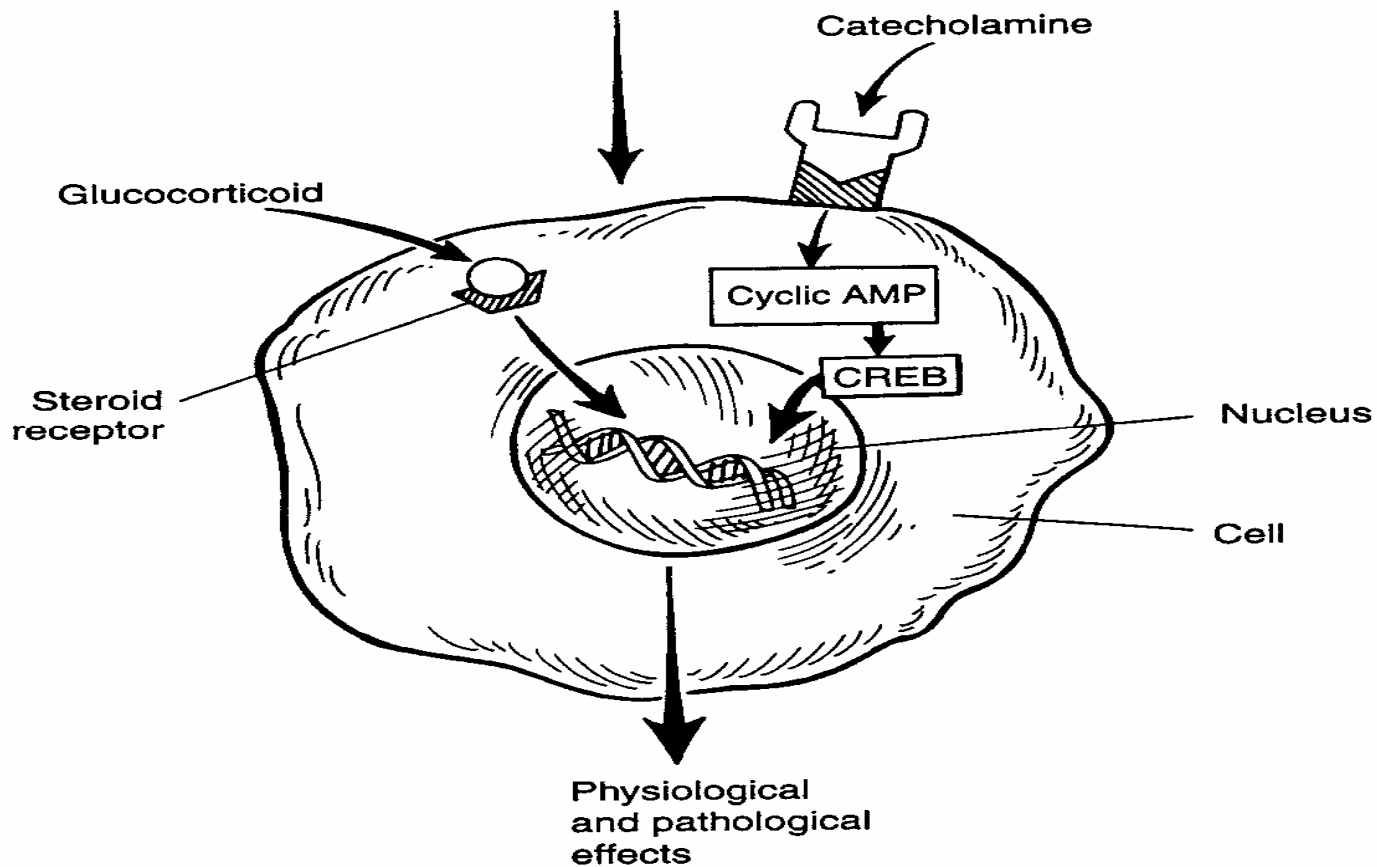
Endokrin aktivering vid stress

Regulatoriska peptider

- Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)
- Corticotropin-releasing hormone (CRF)
- Thyrotropin-releasing hormone (TRH) Prolaktin
- Growth hormone-releasing-inhibiting hormone (GN-RIH)
- Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) - FSH, LH



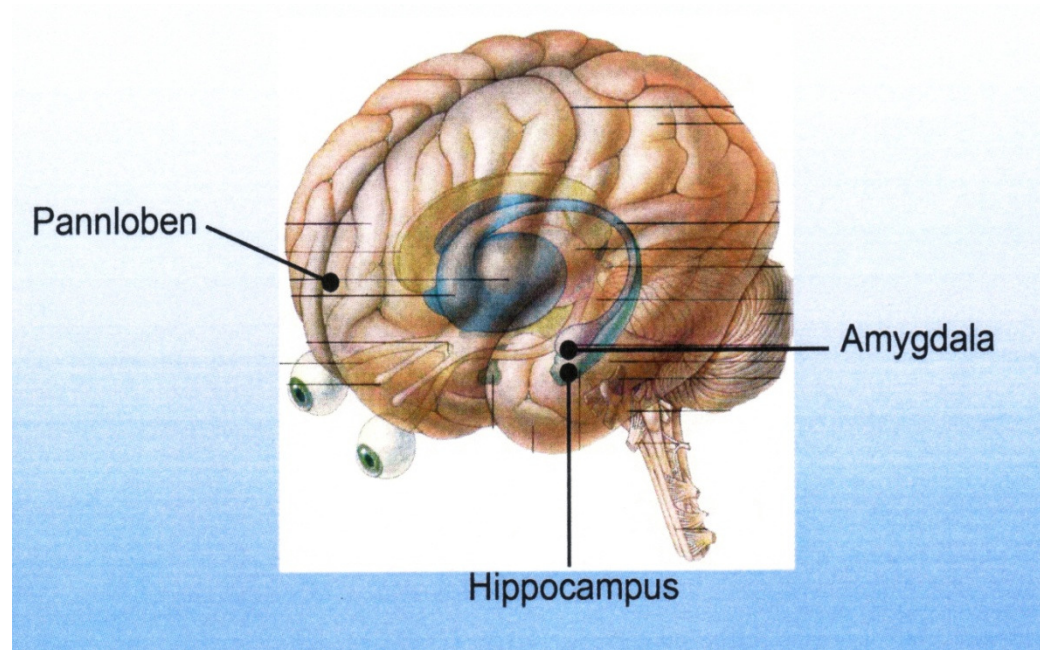
Cortisol påverkar cellaktivitet och genexpression



Tidiga observationer stress- endokrin aktivering

- 60 – talet *Jay Weiss & Bruce McEwen* visade att specialiserade kortisolreceptorer finns i hippocampus
- 1978 visade *Phillip Landfield* att åldrande råttor uppvisade en atrofierad hippocampus
- 80 – talet visade *Robert Sapolsky* att
 - - om råttor tillfördes kortikosteron åldrades hippocampus
 - - kortisol förvärrade ischemisk hjärnskada (!!!)
 - - konfirmerade att hippocampus har inhibitorisk neuroendoktrin effekt (skadad h.c. stänger av stressreaktionen senare)
 - - kortison kan förstärka minnesinlagring (dynamisk process)

Hippokampus



Minnesfunktionen (1)

Peririnala cortex: Igenkänning (2)

Parahippokampala cortex: Spatiala minnesfunktioner (3,4)

Minne engagerar främre delen, återkallande bakre delen (5-6)

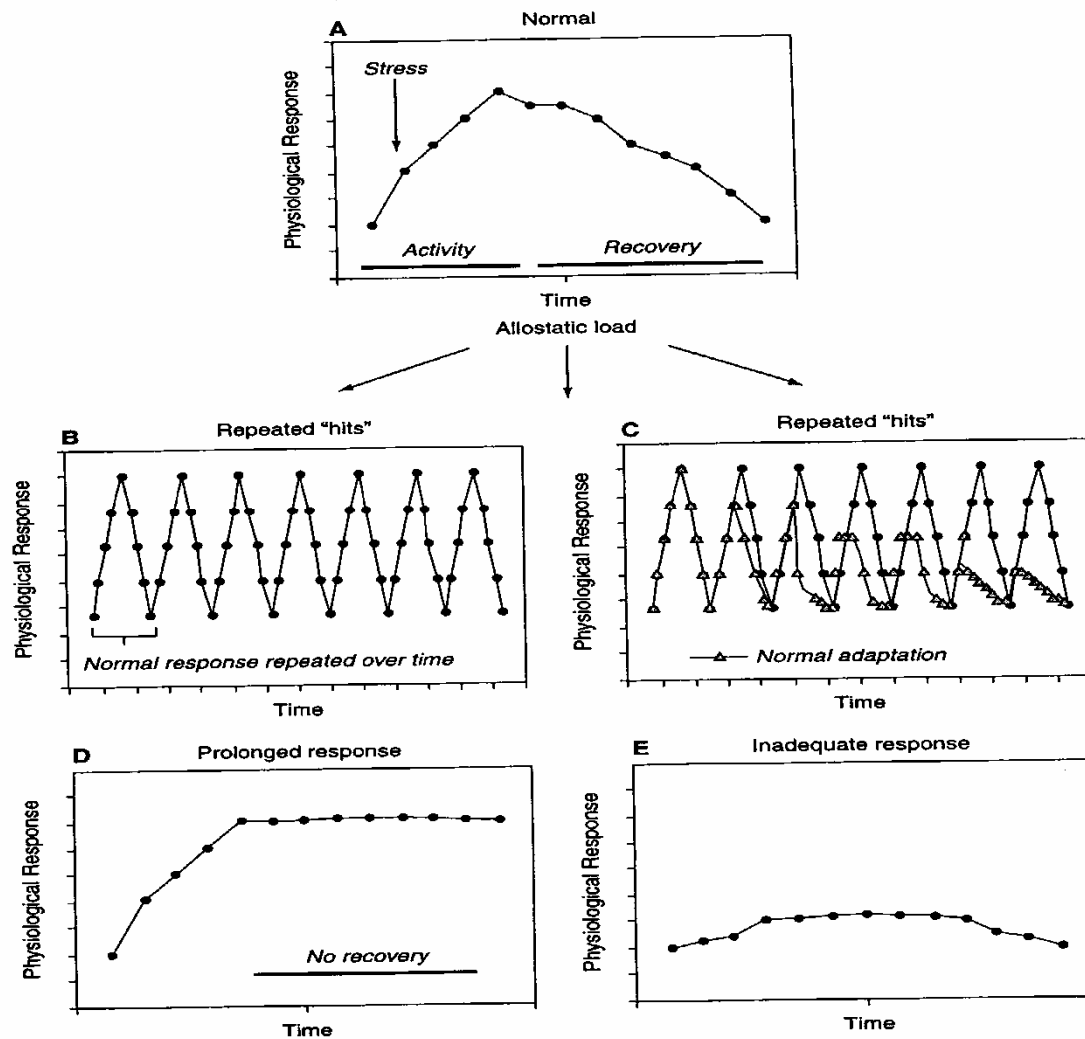
Emotionellt kontextuellt färgade minnen (7-9)

GC II receptorer (10-15)

Moderna fynd

- *R.S.* introducerade glukokortikoidkaskad hypotesen (åldrande är kortisolberoende, ju mer kortisol desto snabbare åldrande)
 - Sapolsky R, Krey L, Mc Ewen BS: The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986; 7:284-301.)
- 1990-talet *R.S. och Hideo Uno* subordinat stress leder till hippokampus-skada hos hannar!

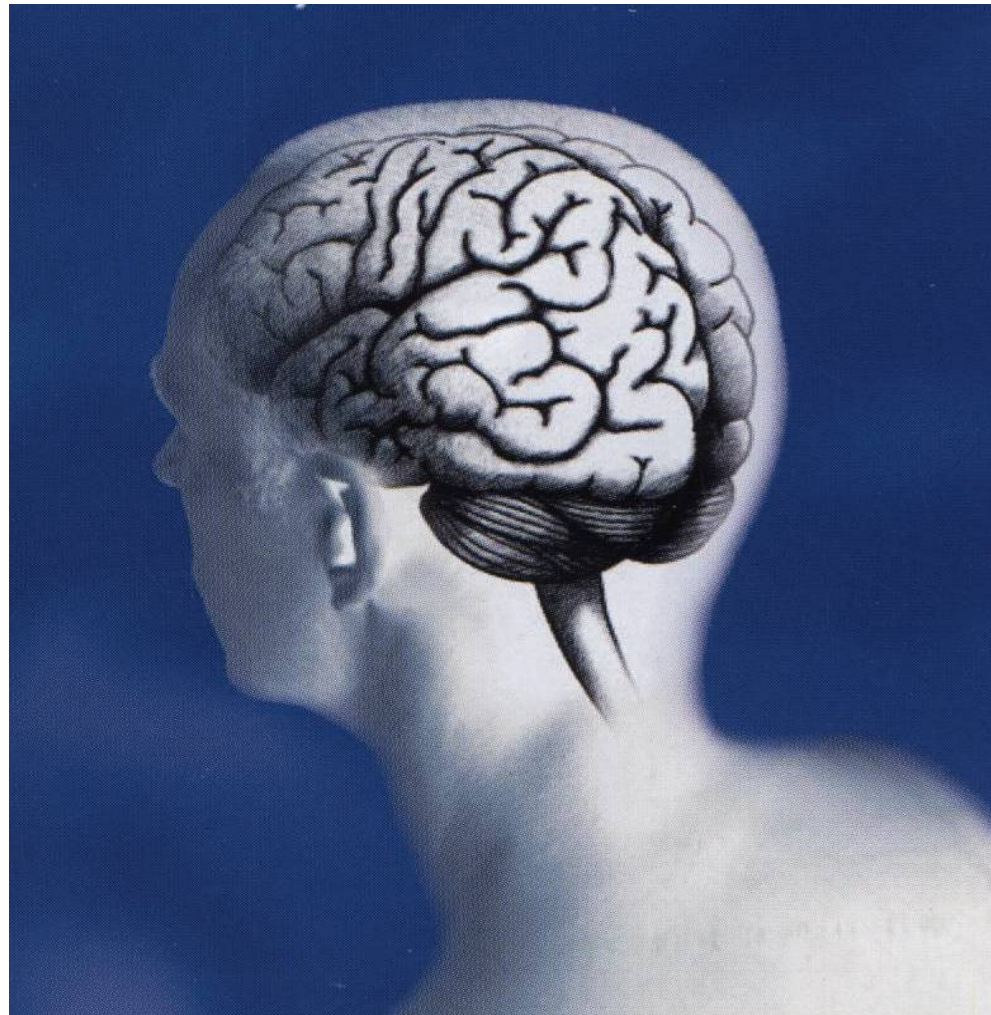
Kortisolreaktioner vid stress



- A. Normal stress
- B. Utan habituering
- C. Normal adaptation
- D. Prolongerad stress
- E. "Utbränd"

Cortisol i hjärnan på gott och ont

Låg/normal
Stimulerar
Uppmärksamhet
och minneslagring



Hög halt
h.c. atrofi
stimulerar
nedbrytning
av nervceller

Typer av studier som studerat sambandet mellan stress, cortisol och neurokognitiv funktion

- Tvärsnittsstudier av kognitiv funktion efter långvarig stress (PTSD, UMS)
- Experiment med akut stress, friska personer
- Experiment med tillförsel av hormoner, friska personer

Hippocampusatrofi hos PTSD pat

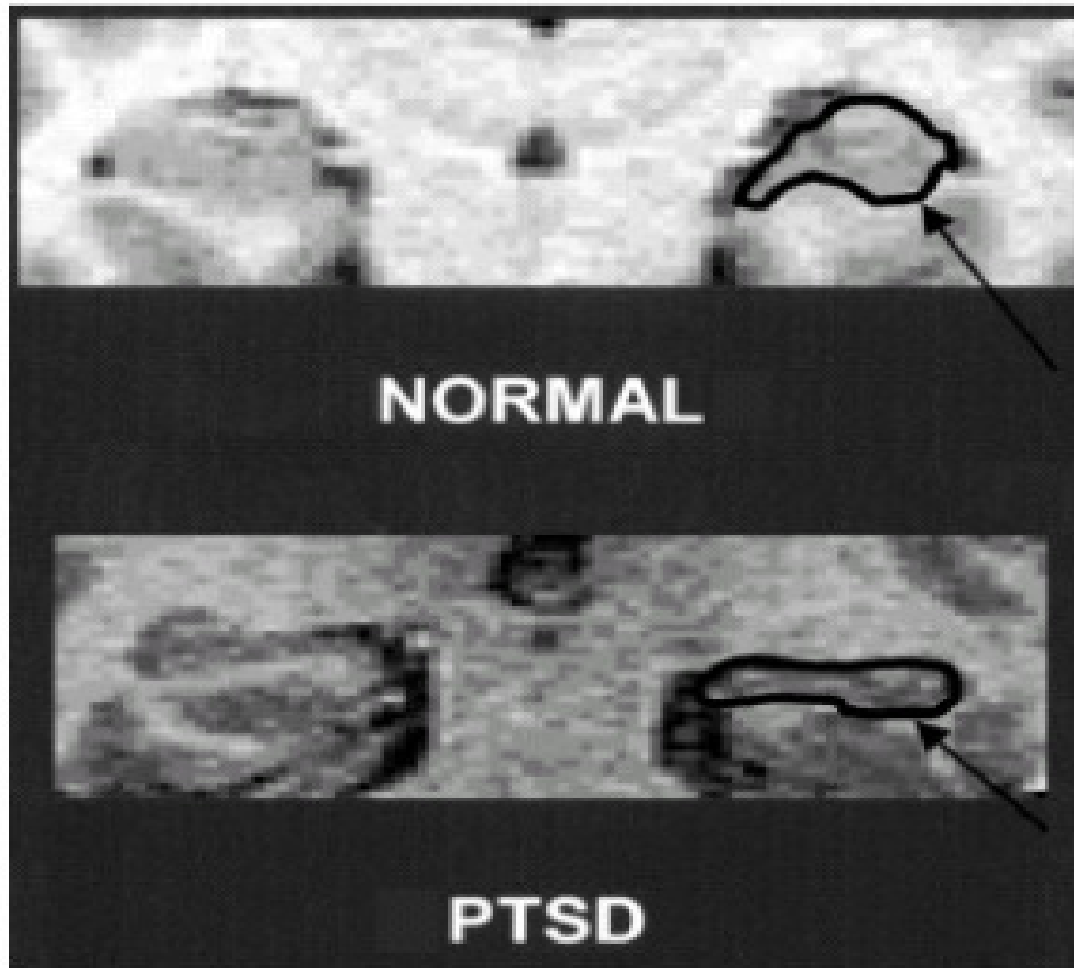
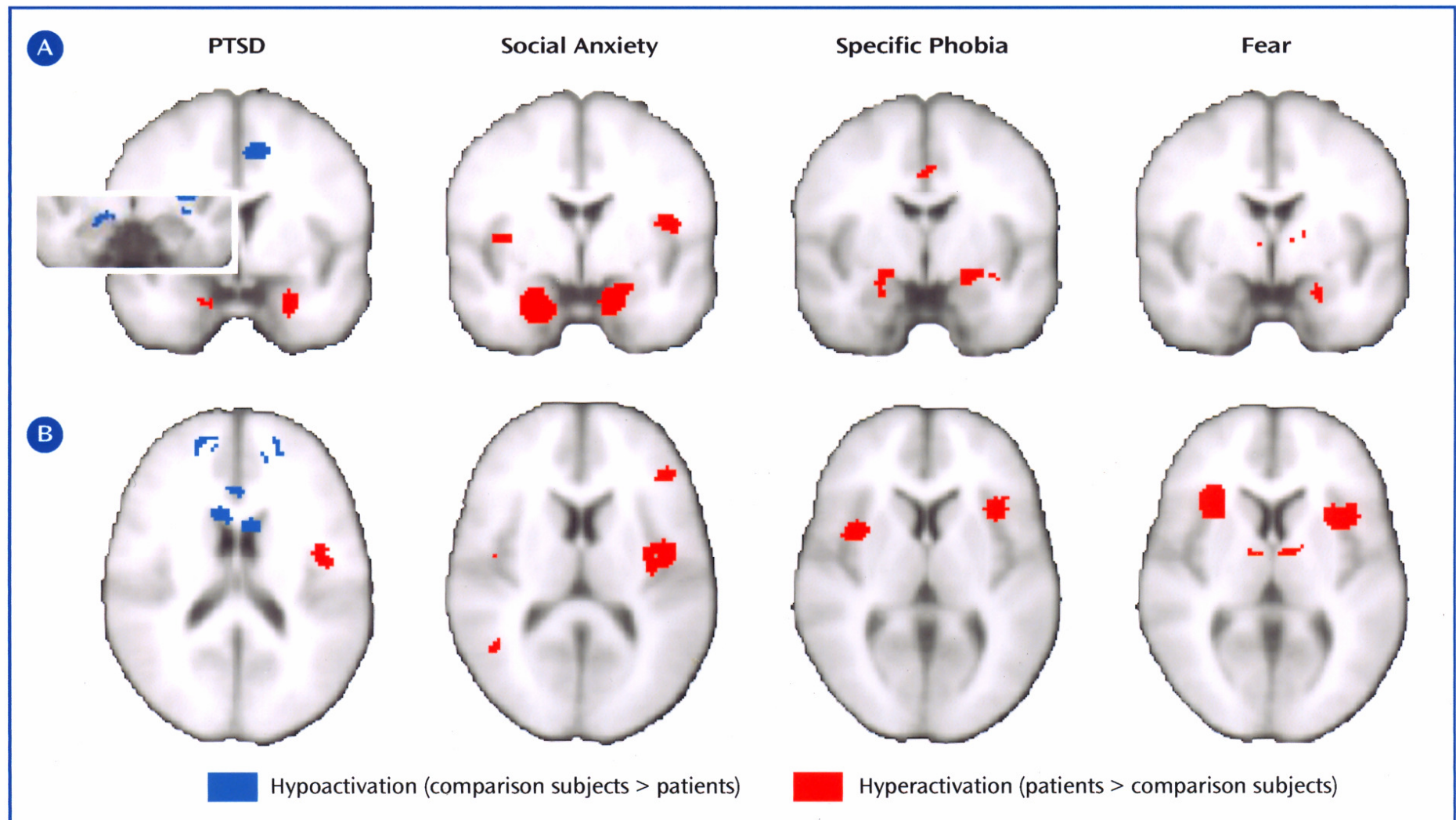


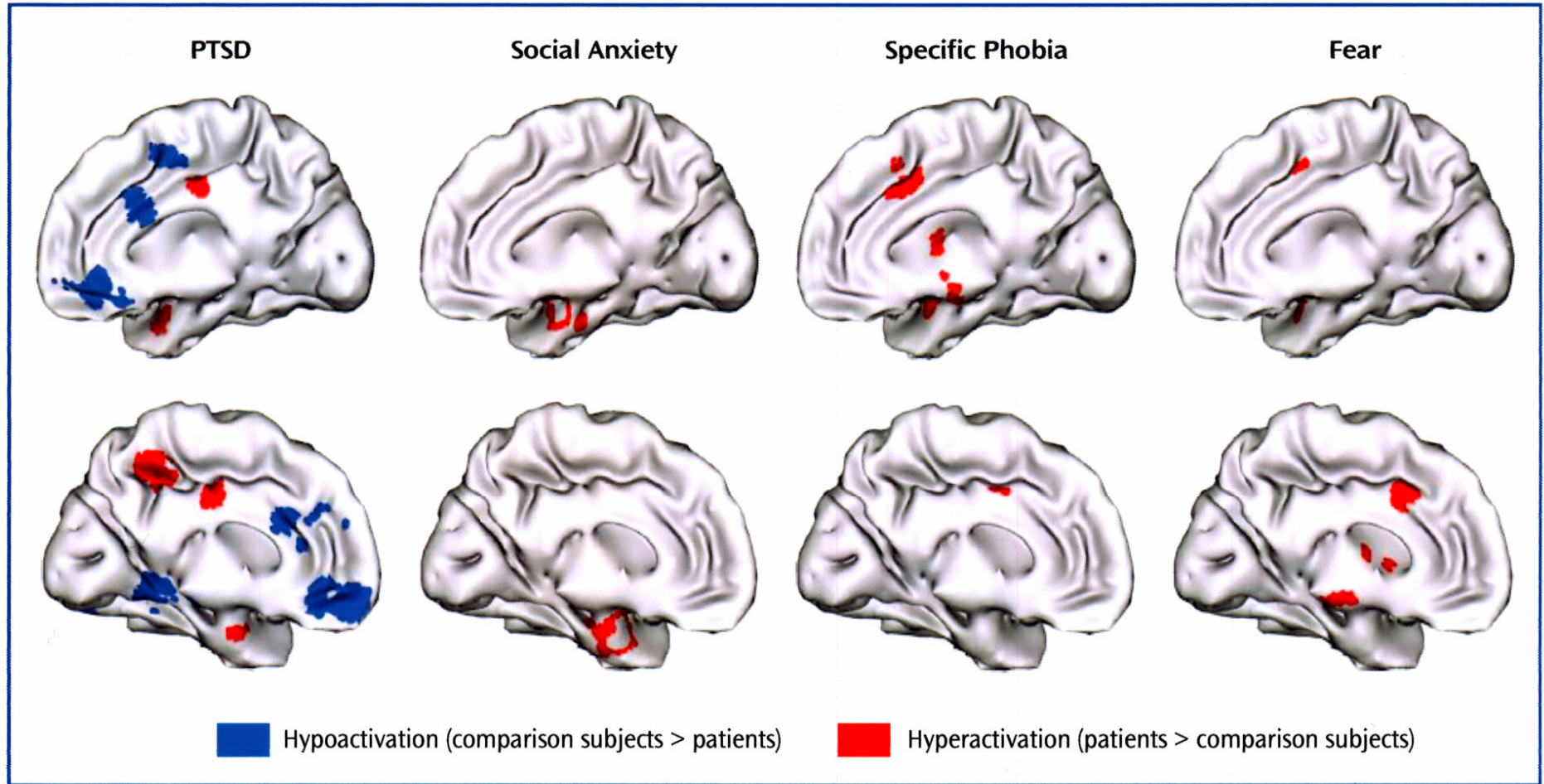
FIGURE 2. Clusters in Which Significant Hyperactivation or Hypoactivation Were Found in Patients With PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia Relative to Comparison Subjects and in Healthy Subjects Undergoing Fear Conditioning^a



^a Results are shown for the amygdalae (A) and insular cortices (B). Note that within the left amygdala there were two distinct clusters for PTSD, a ventral anterior hyperactivation cluster and a dorsal posterior hypoactivation cluster. The right side of the image corresponds to the right side of the brain.

FUNCTIONAL NEUROIMAGING OF ANXIETY

FIGURE 3. Significant Clusters of Hyperactivation or Hypoactivation in Medial Prefrontal Regions for Patients With PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia, and in Healthy Subjects Undergoing Fear Conditioning



Cortisol och h.c. atrofi

- Cushing
- PTSD (Vietnam soldater)
- Sexuella övergrepp
- Depression

Starkman Monica et al. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushings syndrome.

Biol Psychiatry 1992;32: 756

Bremner et al Am J Psych 1995;152:973

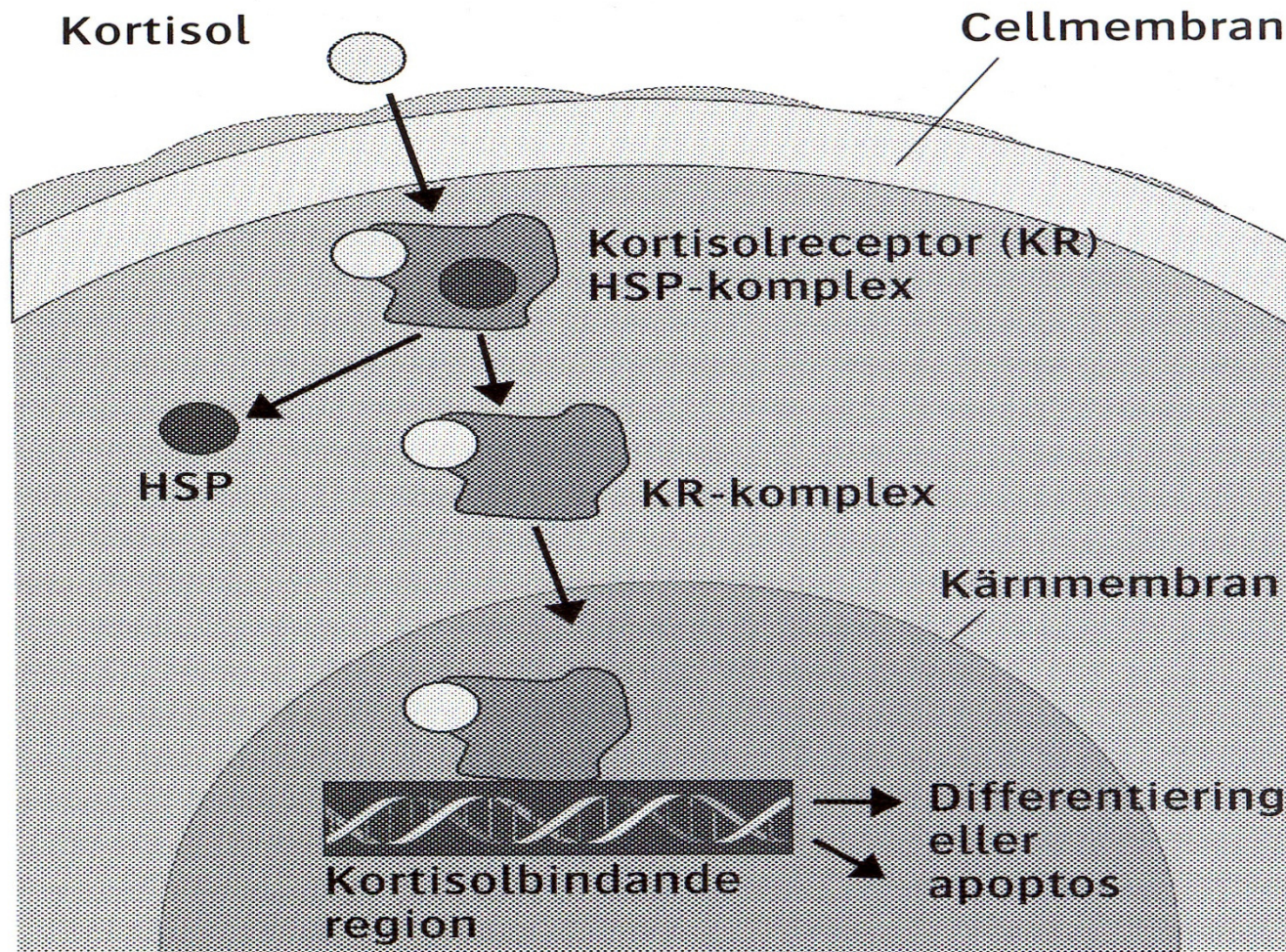
Bremner et al Biol Psych 1997;41:23

Sheline et al Natl Acad Sci 1996;93

Hypoteser

- Cortisol påverkar exciteriska aminosyror spec. glutamat (NMDA) som blir neurotoxiskt i höga halter (jmf stroke).
Glutamat finns rikligt i hippocampus (jmf stroke)
- Sänkt BDNF aktivitet
- Atrofi
- Hämmad neurogenes och synaptogenes

Cellulära mekanismer



Starkman et al BioPsych
1992;32:756-765

McEwen B Ann NY
Acad Sci 1997;821:271-
84

McEwen B NEJM
1998;338:171-79

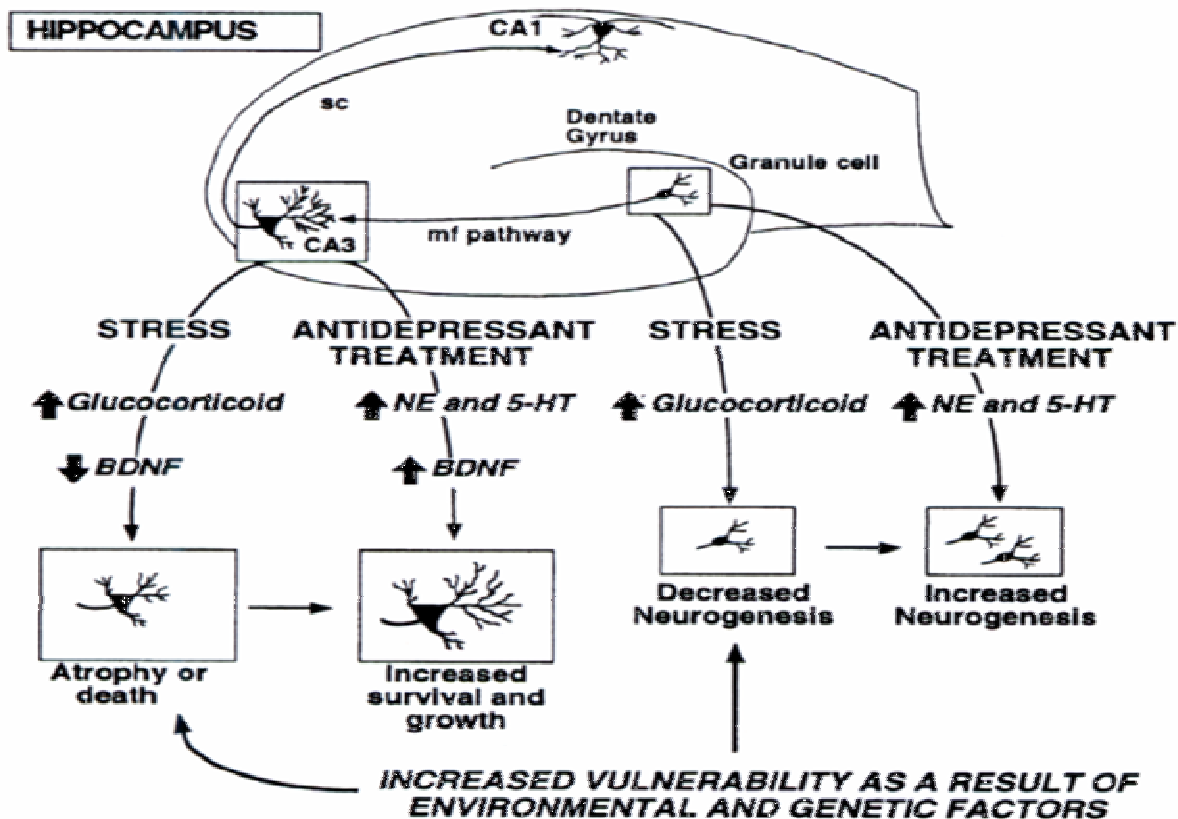
Neuroendokrina effekter – neurogenes

BDNF

(Brain Derived Neurotrophic Factor)

Skyddsfaktor

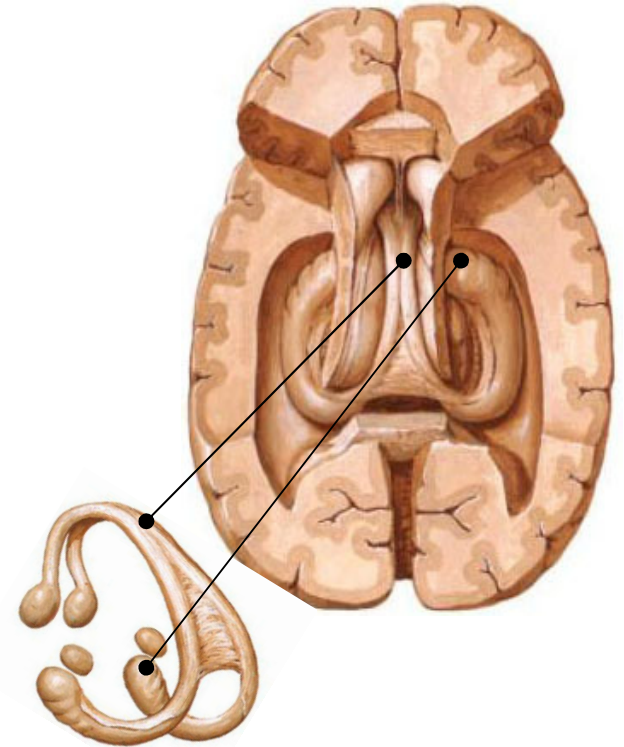
Ökar vid SSRI



- Nosologi – stress och stressrelaterad sjukdom
- Hjärnan – hur ser den ut och hur fungerar den?
- Den stressade hjärnan: bemästring
- Stressreaktioner
- Den stressade hjärnan: funktionsstörningar
- **Neurogenes**
- Behandling

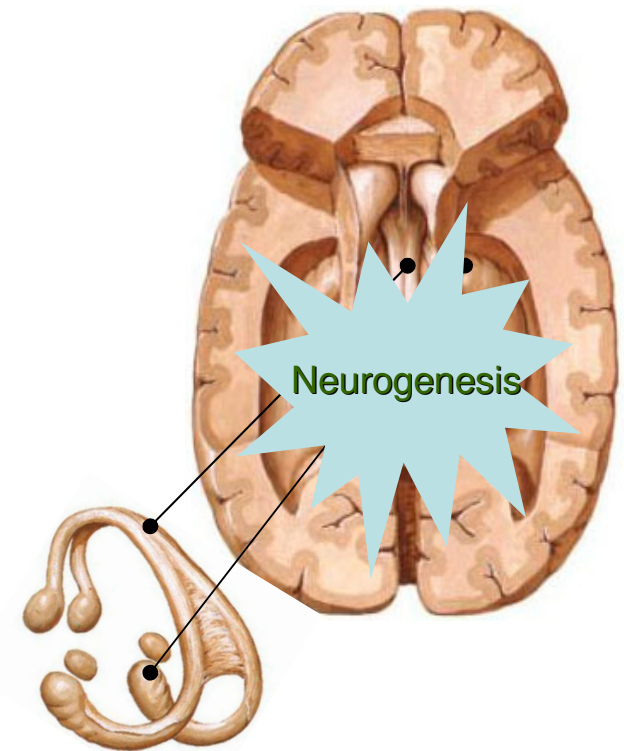
Neurogenes – nytillväxt av nervceller i hjärnan

- Tidigt 1990-tal visade *Elisabeth Gould* att det nybildades nervceller i hippocampus hos gnagare
- 1998 visade *Peter Eriksson* att det nybildades nervceller i hippocampus också hos människor
- 1999 visade *Jonas Frisén* att det finns stamceller i hippocampus hos människor
- Hypotes att minskad nervcellstillväxt åtminstone delvis förklarar depressivitet



Neurogenesis i hippocampus hos djur stimuleras av

- Antidepressiva läkemedel
- Fysisk aktivitet pga
 - ↑ β -endorfin
 - ↑ VEGF - vascular endothelial growth factor
 - ↑ BDNF – brain-derived neurotrophic factor

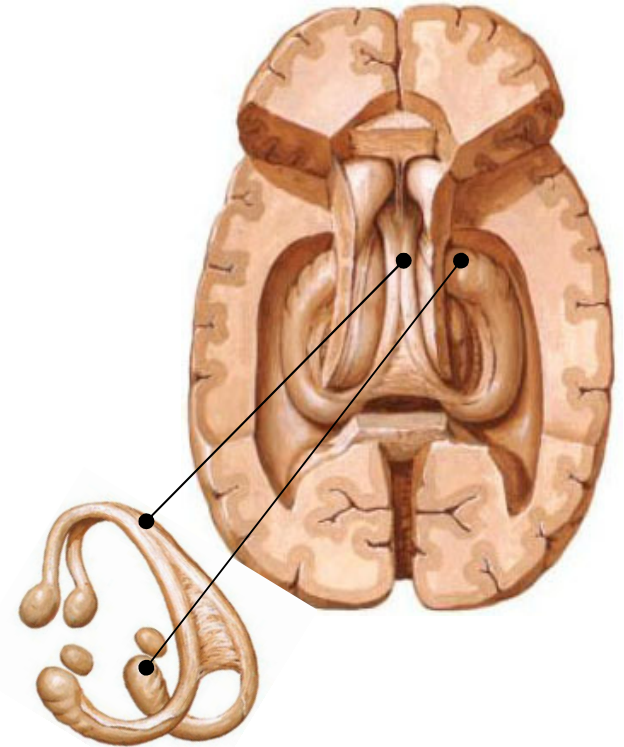


Svantesson U et al. Effekter av fysisk träning. SISU idrottsböcker 2007.
E-post: info@sisuidrottsbocker.se

Rethorst CD et al. Sports Med 2009;39:491-511.

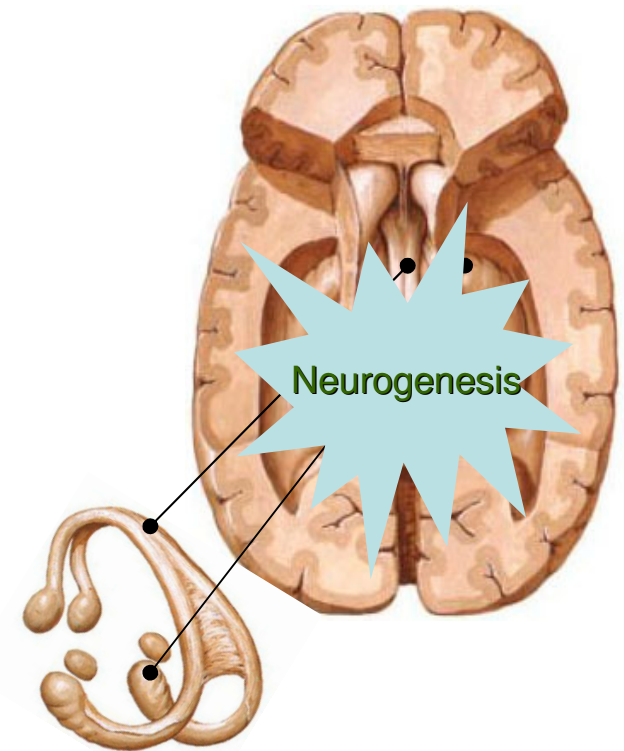
Fysisk aktivitet hos djur

- Ökad neurogenesis via stimulering av nervtillväxtfaktorer (föregående bild)
- Ökar serotonin via ökning av tryptofanhydroxylas
- Ökar djupsömnen, som är viktig för neurogenesis
- Minskat stressvar - HPA-axeln mer trögaktiverad
- Ökad utsöndring av noradrenalin i urinen



Sammanfattningsvis

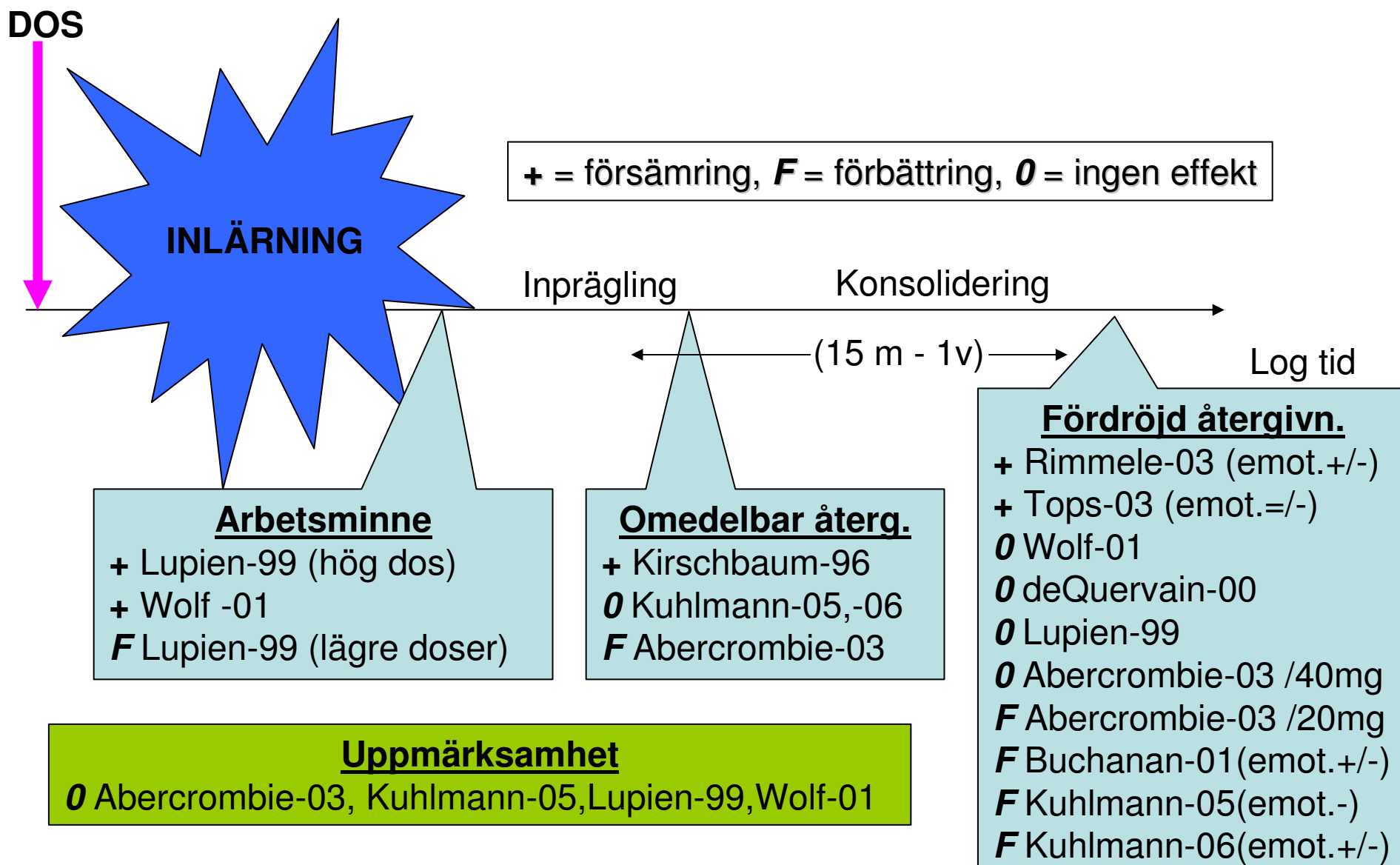
	Mental stress	Fysisk träning	Antidepr med ECT
Nervtillväxtfaktorer	-	+	+
Nybildning av nervceller	-	+	+
Serotonin		+	+
Noradrenalin	+	+	+
Kortisol	+	-	



Kliniska konsekvenser - minnesstörning

- DEKLARATIVT
- EPISODISKT
- PROCEDUR
- “Lägre former” Priming, konditionering, sensitisering
- Fakta, kunskaper (non-kontextuellt)
- Kontextuellt autobiografiskt minne för episoder
- Färdigheter, regler, sekvenser

Effekter av enstaka hydrokortisondos före inläring

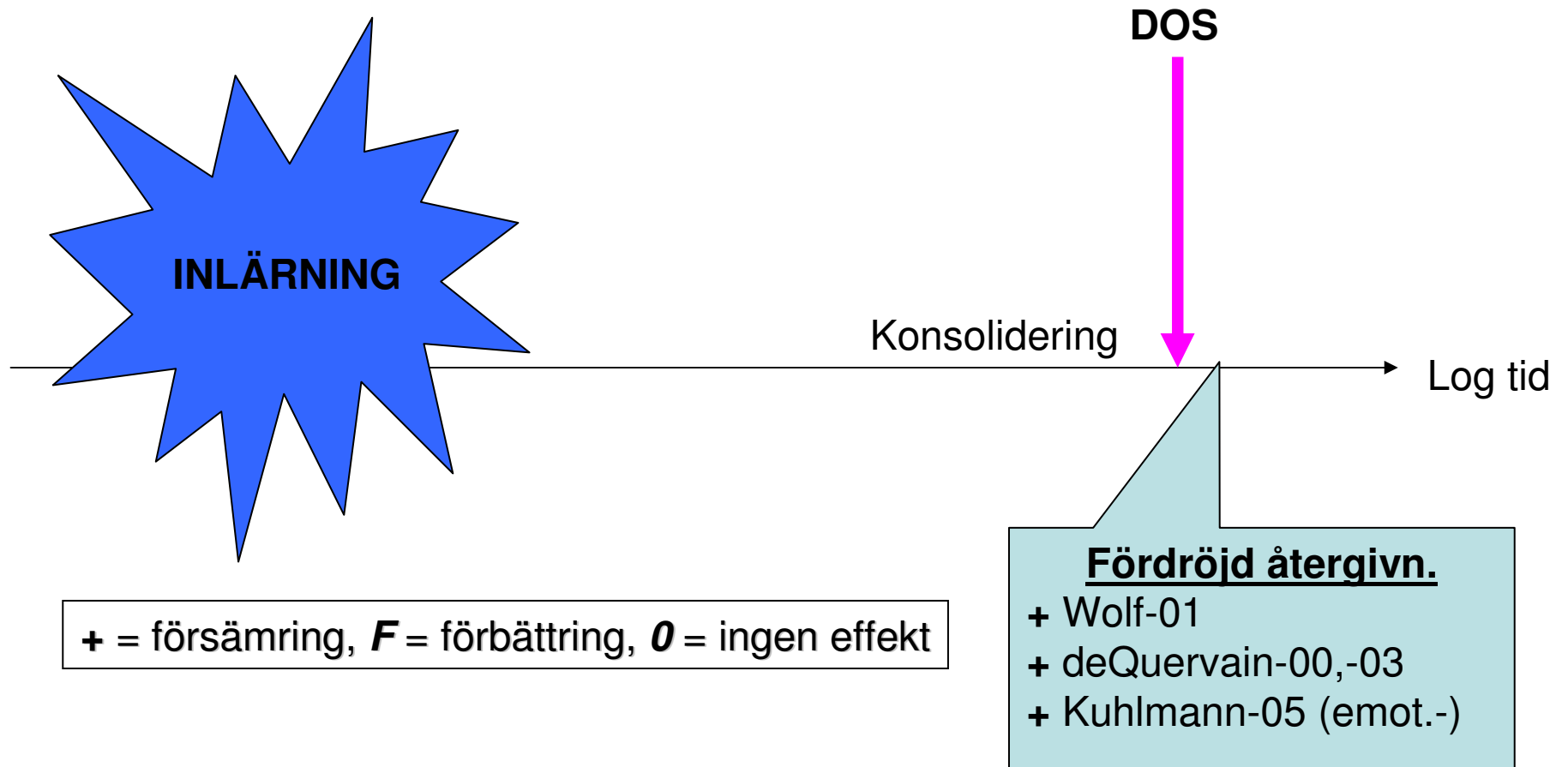


Experiment med friska personer

A. Tillförda hormoner, enstaka dos

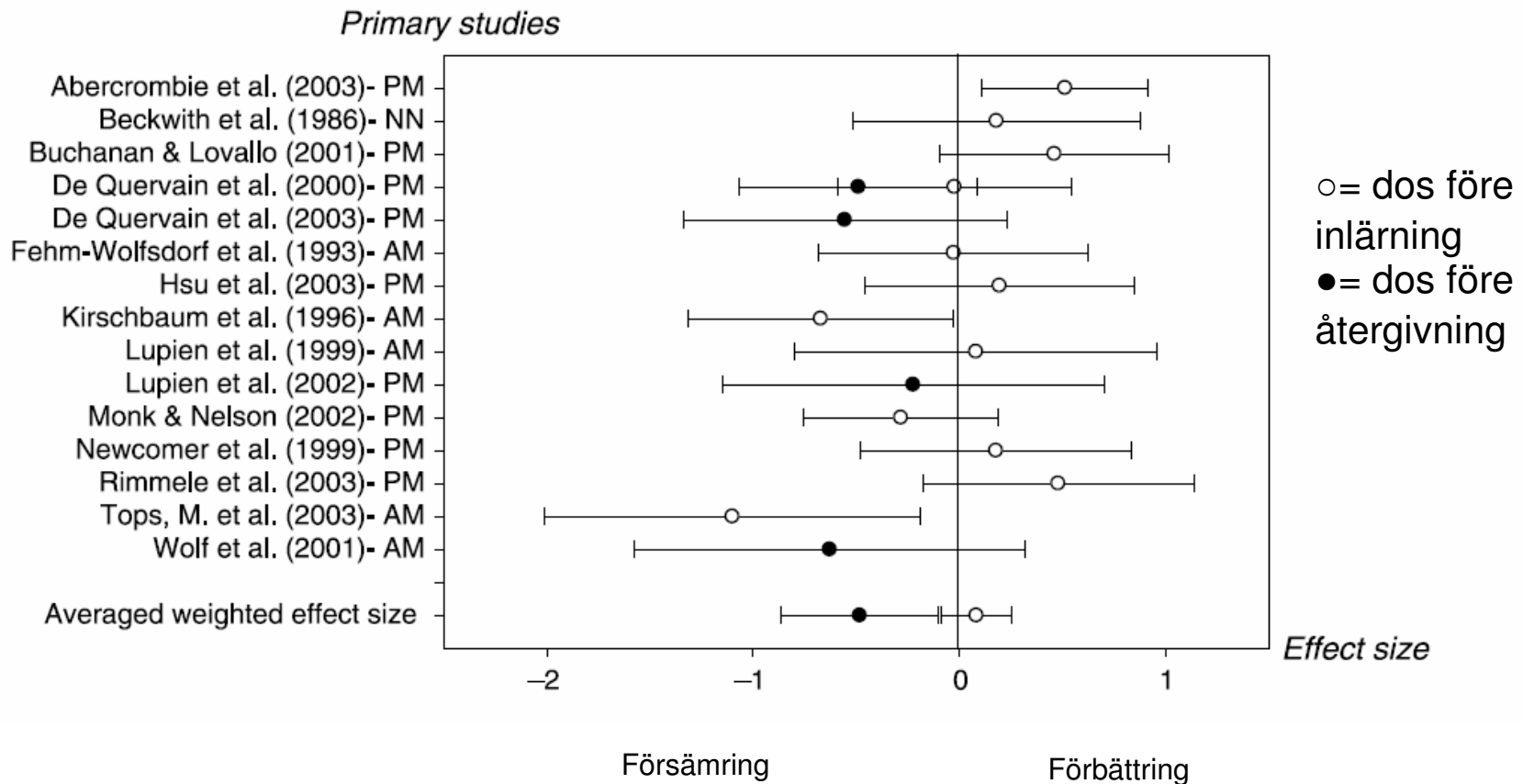
- Ganska höga doser hydrocortison: 10-30 mg tabl, 40-100 nmol/l i saliv (RIA-metod)
- Endast unga män i flertalet studier
- Renodlad kortisoleffekt (?) utan generell stressrespons på organismen

Effekter av enstaka hydrokortisondos före testning av fördröjd återgivning



Metaanalys av närminnespåverkan av kortisolstegring

(Het, Ramlow & Wolf. Psychoneuroendocrinology 2005;30:771-84)



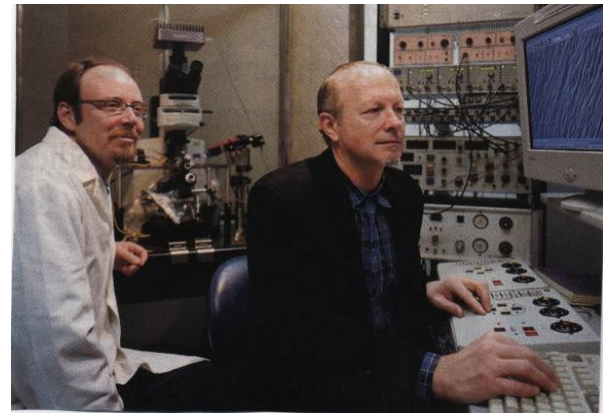
Avvikelser i neurokognitiv testning hos patienter med UMS

	1. - Van der Linden m fl	2. - Sandström m fl	3. - Rydmark m fl	4. - Öhman m fl	5. Österberg m fl
Lägre prestation än ref-grupp	Konc/upmärksamhet -Prickar, Lästidsvariation -RT inhib fel vid korr för tempo)	- Spatialt minne (RCFT) - Konc./upmärksamhet (IVA plus)	- Arbetsminne (Sifferrepetition, likt WAIS) - Konc/upmärksamhet (komplex RT, typ RT inhib)	Semantiskt minne: - Verbalt flöde (F-A-S) Episodiskt minne: - Verbal serial inläring med selektiv påminnelse (substantiv; Buschke) -Verbalt minne med distraktion (originalmetod) -Prospektivt minne (entylä) Arbetsminne: - Trailmaking del B Uppmärksamhet, tempo: - WAIS Digit symbol	Uppmärksamhet, tempo: - WAIS Digit Symbol
Samma prestation som ref-grupp	-	Hela WAIS-R: -Information - Sifferrepetition - Ordförråd -Aritmetik -Förståelse -Likheter -Bildkomplettering -Bildarrangemang -Blockmönster -Figursammansättning - Kodning (Digit Symbol) Verbal inläring , omedelbar och fördröjd (Claeson-Dahl)	- RT enkel - Associativt bildminne (omedelbart, originalmetod) - Bildminne (omedelbart, originalmetod) - Ordminne (4 min., igenkänning, originalmetod)	- Ordförråd (SRB:1) Episodiskt minne: - Spatialt (RCFT) Arbetsminne: - WAIS sifferrepetition -Computational span (Salthouse) Uppmärksamhet, tempo: -Trailmaking del A - Pattern & Letter comparison (Salthouse)	- Ordförråd (SRB:1) Episodiskt minne: - Verbalt assoc (C-M) omedelbart och 1 h - Spatialt Austin Maze, tempo och fel Arbetsminne: - Incidental learning (WAIS-NI) Uppmärksamhet, tempo: - APT k-test (7parametrar)

1. Van der Linden D, Keijsers GPJ, Eling P, van Schaijk R. Work stress and attentional difficulties: An initial study on burnout and cognitive failures. *Work and Stress* 2005;19:23-36.
2. Sandström A, Nyström Rhodin I, Lundberg M, Olsson T, Nyberg L. Impaired cognitive performance in patients with chronic burnout syndrome. *Biol Psychol* 2005;69:271-9.
3. Rydmark I, Wahlberg K, Ghatan PH, Modell S, Nygren A, Ingvar M, Åsberg M, Heilig M. Neuroendocrine, cognitive and structural imaging characteristics of women on longterm sickleave with job stress-induced depression. *Biol Psychiatry* 2006;60:867-73.
4. [Öhman L](#), [Nordin S](#), [Bergdahl J](#), [Slunga Birgander L](#), Stigsdotter [Neely A](#). Cognitive function in outpatients with perceived chronic stress. *Scand J Work Environ Health* 2007;3:223-32.
- 5 Österberg K m fl. (opublicerat manuskript, 2007).

Klinisk neuropsykologisk bild vid stress 1

- Deklarativt minne (Arch Gen Psych 1999;56:527)
- Stroke + hyperkortisolism \Rightarrow \downarrow inlärning,
minne, orientering (Stroke 92;23:11:1573)
- Samtliga minnesfunktioner *Johnson L, LeDoux J*
• (PsychNeurEnd 2000;25:357)
- Reviews 16/19 visar
minnesstörning
(Neuropsychol Rev 2002;12:15)
- Inga skillnader
(Clin Neuropsychol 2002;16:310)



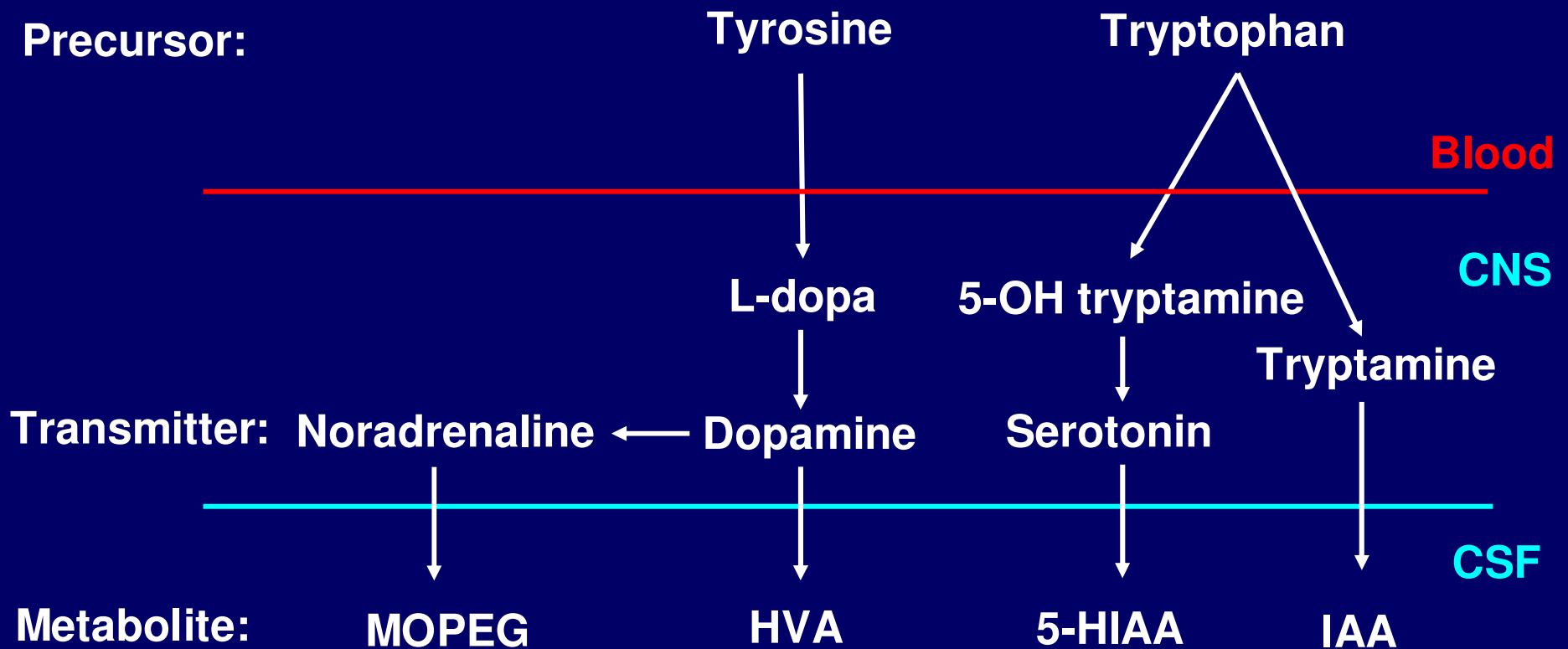
Klinisk neuropsykologisk bild vid stress 2

- Klinisk bild:
- Kontentueellt minne, även kontextuellt minne
- Exekutiva funktioner (beslut, planering) inkl motivation
- Skillnad mot depression oklar
- Reversibiliteten oklar – dock långsamt förlopp

Tyrosinhypotesen 1

- *Hjärnan är det enda organet i kroppen som har en begränsad transport av aminosyror.*
- Den begränsade transportkapaciteten resulterar i "konkurrens" aminosyrorna emellan i transportavseende från plasma till hjärna.
- De essentiella aminosyrorna tyrosin och tryptofan är båda mycket viktiga för hjärnans funktion. Tyrosin är prekursor till dopamin och noradrenalin, medan tryptofan är byggsten till signalsubstansen serotonin.

Fig. 2 Förenklad modell av syntes och nedbrytning av monoaminer



Tyrosinhypotesen 2

- Schizofrena patienter har ofta en uttalad stressreaktion och uttalade kognitiva störningar, delvis av samma typ som ses vid utmattningsreaktioner. Schizofreni kan därför stå som "modell" för hjärnstress.
- Undersökning av aminosyreomsättningen hos obehandlade schizofrena patienter i jämförelse med friska kontroller har utvisat att de basala plasmanivåerna av en rad aminosyror avviker signifikant: 8 aminosyror är förhöjda i plasma, 2 är sänkta

Tyrosinhypotesen 3

- Vid schizofreni är av hittills okända orsaker transportsystemet defekt. Studier av tyrosintransporten i odlade fibroblaster visar att dopaminprekursorn tyrosin transporteras över membranet med halv hastighet (V_{max}) hos schizofrena patienter i jämförelse med friska kontroller. Detta bidrar till den dopaminbrist som korrelerar till kognitiv svikt vid schizofreni.

Tyrosinhypotesen 4

- Symtomen vid utmattningsreaktioner kan misstänkas uppkomma just genom en ökad omvandling av dopamin till noradrenalin i hjärnan. Den ökade noradrenalinhalten orsakar stressymtomen (sömnstörningar, svettningar, oro, rastlöshet etc.) emedan den relativa dopaminbristen ger kognitiva störningar.
- Det är därför inte osannolikt att utmattningsreaktioner uppkommer genom en ökad/okontrollerad omvandling av dopamin till noradrenalin i CNS, varvid ett överskott av noradrenalin orsakar symtombilden, medan en relativ dopaminbrist medför kognitiv dysfunktion.

Sammanfattning

- Vid utmattningssyndrom misstänks föreligga en bristfällig balans mellan dopamin och noradrenalin i hjärnan. Hypotesen är att en alltför stor mängd dopamin i hjärnan omvandlas till noradrenalin, vilket medför en relativ brist på dopamin och ett överskott av noradrenalin.
- Samma mönster ses vid schizofreni, där patienter i såväl akut, obehandlat som kroniskt, behandlat skede har störd kognition och signifikant förändrade halter av monoaminmetaboliter i CSF.

- Nosologi – stress och stressrelaterad sjukdom
- Hjärnan – hur ser den ut och hur fungerar den?
- Den stressade hjärnan: bemästring
- Stressreaktioner
- Den stressade hjärnan: funktionsstörningar
- **Behandling**

Rehabiliteringsstrategier

- Fysisk aktivitet (djurmodell)
- SSRI (teoretisk modell – homo)
- EMDR (Eye Movement Desensitisation and Reprocessing) (anekdotisk evidens)
- Enriched environment (djur + homo)
- Coping – psykoterapi (?)
- Sömn (?)

Åtgärder vid akuta psykiska trauma

- Ta bort individen från den stressprovocerande situationen eller sammanhanget
- Prata om vad som hände – förklara
- Erbjud din närvaro och fysiska kontakt
-
- KBT
- Exponeringsbehandling
- Systematisk desensibilisering
- EMDR
- Läkemedel: beta-blockad, sömngivande medicin (Zopiklone), antidepressiva (Sertralin)