

Stress och minnesfunktion

Ingibjörg H. Jonsdottir och Susanne Ellbin

Kognitiva funktioner har visats kunna påverkas av stress och det är välkänt att strukturer i hjärnan involverade i minnesfunktion kan direkt påverkas av stresshormoner. Det finns ett antal studier som visar att patienter som lider av stressrelaterad psykisk ohälsa uppvisar en försämrad kognitiv förmåga, bland annat försämrad minnesfunktion. Klinisk erfarenhet bekräftar att patienter med utmattningssyndrom ofta upplever att kognitiva nedsättningar är bland det mest besvärande symtomen. Det är angeläget att mer forskning görs inom detta område så att större hänsyn till kognitiv funktion kan tas när det gäller utredning, behandling och rehabilitering av patienter med stressrelaterad psykisk ohälsa.

Docent Ingibjörg H. Jonsdottir och psykolog Susanne Ellbin är verksamma vid Institutet för Stressmedicin.

Kontakt: inga.jonsdottir@stressmedicin.com, susanne.ellbin@stressmedicin.com

Institutet för stressmedicin, Gruvgatan 8, 421 30 Västra Frölunda.

www.stressmedicin.com

Inledning

I Socialstyrelsens rapport om ”Utmattningssyndrom”, föreslås denna nytillkomna diagnos med fördel kunna användas för att beskriva stressrelaterad psykisk utmattning i stället för ospecifika benämningar som t.ex. ”utbrändhet” (1). I de diagnostiska kriterierna för utmattningssyndrom finns koncentrationssvårigheter och minnesstörning uppräknat som ett av 6 symptom varav 4 skall uppfyllas som delkriterium för att diagnosen skall kunna ställas (1). Kliniska iakttagelser tyder på att stresspåverkan

under en längre tid leder till en påverkan på kognitiva funktioner, inklusive minnesfunktion. Nyligen visade Sandström och medarbetare (2005), att kvinnliga patienter med kronisk utbrändhet hade signifikant nedsatt kognitiv förmåga i form av försämrat icke-verbalt minne samt uppmärksamhet kopplat till syn och hörsel (visual and auditory attention) jämfört med friska individer. Författarna påpekar i sin artikel vikten av att ta hänsyn till påverkan på minnesfunktion vid diagnossättning och behandling av ut-

brändhet (2). En annan nyligen publicerad studie visade att patienter som har varit sjukskrivna under en längre period för stressrelaterad psykisk utmattning hade nedsatt arbetsminne jämfört med friska individer (3). Det är sedan tidigare känt att kognitiva processer dvs. de tankefunktioner med vilkas hjälp sinnenstryck och minnen hanteras, är nedsatta vid sjukdomstillstånd som depression och kroniskt trötthetssyndrom (4, 5).

Minnesprocesser i hjärnan

Hippocampus spelar en viktig roll för minnesprocesser i hjärnan (6, 7), framför allt för medveten inlärning och bearbetning av ny information samt för att framkalla minnen (8-10). Det är viktigt för en välfungerande minnesfunktion att olika hjärnstrukturer interagerar med varandra för att effektivt kunna lagra minne och återkalla tidigare lagrade minnen (7, 11). Detta innebär ett samspel mellan framförallt hippocampus, frontala kortex och amygdala. Hippocampus har rätteligen blivit kallad för "gateway to memory" som innebär att all information som skall memoreras måste på ett eller annat sätt "passera" hippocampus (12). Långtidsförvaring av minnen sker däremot troligtvis i de kortikala delarna av hjärnan och inte i hippocampus (7, 12). Det stora forskningsintresset för hippocampus de senaste åren är framför allt kopplat till dess förmåga att bilda nya celler även i den vuxna hjärnan. Nya celler (stamceller) har visats kunna genereras i princip i alla hjärnstrukturer men det är endast i hippocampus och ett område kring ventriklarna (subventri-

cular zone) där stamcellerna har visats kunna utvecklas till riktiga nervceller. Vilken fysiologisk betydelse dessa nya hjärnceller har är dock en obesvarad fråga (12).

Stressfysiologiska reaktioner

Våra stressreaktioner involverar främst den så kallade hypofys-hypotalamus-binjure (HPA)-axeln och det autonoma nervsystemet (ANS), som kan betraktas som våra mest fundamentala fysiologiska reaktioner. Hypotalamus, hypofysen och binjurebarken utgör tillsammans HPA-axeln som genom aktivering stimulerar utsöndringen av stresshormonet kortisol från binjurebarken. Kortisol spelar en viktig roll för en mängd olika funktioner, inklusive ämnesomsättningen, immunförsvaret och cirkulationen. ANS består av två delar, sympatiska och parasympatiska och det är den sympatiska delen som frisätter noradrenalin samt stimulerar till frisättning av adrenalin från binjuremargen. Sympatiska systemet aktiveras främst i samband med stress och leder då bland annat till en ökning av blodtryck och hjärtfrekvens. Aktiveringen av dessa stressfysiologiska hormonsystem är ändamålsenlig och tom livsviktig men kan i samband med alltför långvarig belastning få negativa konsekvenser (13).

En viktig del av den stressfysiologiska aktiveringen är systemens styrning som bland annat innefattar kroppens förmåga att kunna kontrollera nivåerna av stresshormoner. Strukturer av betydelse för minnesfunktionen, inklusive hippocampus, frontala kortex och amygdala, är in-

volverade i reglering av HPA-axeln (14, 15). Således har ett flertal studier, både hos människa och i försöksdjur, bekräftat den kritiska rollen som hippocampus har när det gäller att styra HPA-axeln och därmed utsöndringen av kortisol (så kallat negativ feedback) (14, 16). För denna styrning krävs det receptorer och hippocampus har således en mycket stor mängd receptorer för kortisol på sin yta och betraktas som hjärnans viktigaste struktur när det gäller att nedreglera kortisolutsöndringen efter ett stresspåslag (17). Hippocampus blir därigenom en länk mellan neuroendokrin reglering och kognition. Frontala kortex innehåller också en stor mängd kortisolreceptorer (dock inte i lika stor utsträckning som hippocampus) och har också en roll när det gäller att normalisera kortisolsvaret i samband med stress. Amygdala aktiverar däremot HPA-axeln (14). Regleringen av HPA är således komplex och långt ifrån till fullo fullständigt klarlagt men det är en viktig kunskap att de centrala strukturer i hjärnan som är viktiga för minnesfunktionen också är involverade i styrningen av våra stressfysiologiska reaktioner.

Hippocampus och stress

Den viktiga funktion som hippocampus har när det gäller att reglera HPA axeln är ändamålsenlig och under normala förhållanden utgör detta inget problem. I samband med en långvarig och höggradig stressbelastning kan dock en kvarstående hög utsöndring av kortisol bli problematisk. Hippocampus är särskilt sårbar pga. dess stora mängd kortisolreceptorer,

vilket kan leda till överbelastning som kan få förödande konsekvenser för hippocampala funktioner (18, 19). En skada kan uppstå som leder till att hippocampus får en försämrad förmåga att upprätthålla regleringen av HPA-axeln. Detta leder i sin tur till att ännu högre nivåer av kortisol kan cirkulera i kroppen, en ond cirkel som ytterligare kan påverka hippocampus negativt (20). Förstörda nervceller, minskad hippocampal volym och påverkan på nervcellernas förmåga att behålla sin struktur liksom störningar i nervcellerna elektrofysiologiska funktion (förmågan att skicka nervsignaler) är några av många konsekvenser som har dokumenterats i djurförsök i samband med långvarig stressbelastning (19). Förmågan att bilda nya hjärnceller är också påverkad av stress och höga halter av kortisol leder till att fler celler dör i förhållande till de som nybildas (21).

Stressens påverkan på hjärnans funktioner är dubbelaktig och hjärnans optimala funktion uppkommer inte utan utmaningar. Det är således viktigt för hjärnan att utsättas för optimal stressbelastning. Detta är särskilt viktigt för just minnesfunktionen. Viktigt är dock att stressbelastningen är övergående och inte bestående, således att tid för återhämtning ges, något som alla hjärnstrukturer behöver för att kunna fungera optimalt (22). En god sömnkvalitet har avgörande betydelse för återhämtningsprocesserna och det är känt att stress är förknippat med sömnstörningar (23).

Stress och dess påverkan på minnesfunktion är beroende av stressbelastningens intensitet, typ och

varaktighet. Akut stress leder till en övergående förhöjning av minnesfunktion (24), något som förmedlas av det sympatiska nervsystemet (25). Djurexperimentell forskning visar att långvarig stressexponering leder till en försämrad minnesfunktion (24) och långtidsbehandling med kortisol hos människa leder också till en försämrad kognitiv funktion. (24, 26). En nyligen publicerad studie visade att mängden kortikosteron (motsvarigheten till kortisol hos människa) avgjorde graden av åldersrelaterad försämring i minnesfunktionen hos råttor som fick livslång behandling av hormonet (27).

Minnesfunktion och stressrelaterad ohälsa

Som tidigare nämnts så finns det några studier som visar att patienter som lider av stressrelaterad psykisk ohälsa har en försämrad kognitiv förmåga, bland annat i form av nedsatt minnesfunktion (2, 3). Kliniska iakttagelser stödjer att kognitiva funktioner är viktiga att ta hänsyn till vid behandling och rehabilitering av patienter med sådana tillstånd.

Förenklat så handlar kognitiv förmåga om individens informationsprocessande, d.v.s. vårt sätt att hämta in, bearbeta och använda information från omvärlden. Vår kognitiva förmåga omfattar därmed varseblivningar, tankar, minnen, omdöme, uppmärksamhet etc. Det rör sig således om komplexa processer som ofta går i varandra. Klinisk erfarenhet bekräftar att patienter med utmattningssyndrom ofta upplever att kognitiva nedsättningar är de mest besvärande

symtomen, och det som gör att man har svårast att komma tillbaka till full arbetskapacitet. Förutom problem med minnet, besväras många patienter av svårigheter med exekutiva funktioner t.ex. ”att ha många bollar i luften”, ”hålla en röd tråd i ett samtal” och att kunna fokusera sin uppmärksamhet.

Kognitiv förmåga uppskattas med hjälp av en neuropsykologisk undersökning där de huvudsakliga domäner som mäts är: uppmärksamhet, språk, minne, visuospatial förmåga, allmän begåvning, snabbhet och logistisk förmåga (28). Neuropsykologiska utredningar utförs av specialister och är ofta resurskrävande, det har därför funnits behov av att på ett enkelt sätt mäta patientens ”kognitiva status”. Idag finns ett antal utvecklade såkallade screeningbatterier, komponerade utifrån välanvända test tillgängliga för detta ändamål. Det finns dock flera olika aspekter att mäta inom varje domän och därför kan resultatet variera mellan olika studier beroende på vilka testinstrument man valt att använda. De funktioner som oftast testats är förutom minnet; språkliga, spatiala och exekutiva funktioner samt snabbhet/uppmärksamhet. Det såkallade episodiska minnet (närrminnet) testats exempel genom att patienten får höra en kortare text som han/hon uppmanas återge så ordagrant som möjligt. Återgivningen sker både omedelbart och efter ett visst tidsintervall. Resultatet ger en bild av patientens förmåga att fokusera och uppmärksamma, koda in, lagra samt hämta minnesmaterial. Uppmärksamheten är således viktig för att minnesprocessen ska fungera, och kliniska erfarenheter pekar mot

att just minne och uppmärksamhet är nedsatta vid långvarig stressbelastning.

Sammanfattningsvis så finns det numera belegg för att patienter som lider av stressrelaterad psykisk ohälsa uppvisar försämrad kognitiv förmåga, något som kan få en stor betydelse för behandling och rehabilitering av dessa patienter. Det är angeläget att mer forskning görs inom detta område i syfte att öka kunskapen så att större hänsyn till kognitiv förmåga kan tas när det gäller utredning, behandling och rehabilitering av patienter med stressrelaterad psykisk ohälsa.

Referenser

1. Utmattningsyndrom - Stressrelaterad psykisk ohälsa. Underlag från experter. Stockholm; 2003. Report No.: ISBN 91-7201-786-4.
2. Sandstrom A, Rhodin IN, Lundberg M, Olsson T, Nyberg L. Impaired cognitive performance in patients with chronic burnout syndrome. *Biol Psychol* 2005;69(3):271-9.
3. Rydmark I, Wahlberg K, Ghatan PH, Modell S, Nygren A, Ingvar M, et al. Neuroendocrine, cognitive and structural imaging characteristics of women on longterm sickleave with job stress-induced depression. *Biol Psychiatry* 2006;60(8):867-73.
4. Deluca J, Christodoulou C, Diamond BJ, Rosenstein ED, Kramer N, Natelson BH. Working memory deficits in chronic fatigue syndrome: differentiating between speed and accuracy of information processing. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10(1):101-9.
5. Reppermund S, Zihl J, Lucae S, Horstmann S, Kloiber S, Holsboer F, et al. Persistent Cognitive Impairment in Depression: The Role of Psychopathology and Altered Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System Regulation. *Biol Psychiatry* 2006.
6. Holscher C. Time, space and hippocampal functions. *Rev Neurosci* 2003;14(3):253-84.
7. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(2):119-30.
8. Eichenbaum H. The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behav Brain Res* 1999;103(2):123-33.
9. Riedel G, Micheau J. Function of the hippocampus in memory formation: desperately seeking resolution. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25(4):835-53.
10. Voermans NC, Petersson KM, Daudey L, Weber B, Van Spaendonck KP, Kremer HP, et al. Interaction between the human hippocampus and the caudate nucleus during route recognition. *Neuron* 2004;43(3):427-35.
11. McDonald RJ, Devan BD, Hong NS. Multiple memory systems: the power of interactions. *Neurobiol Learn Mem* 2004;82(3):333-46.
12. Kempermann G. Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 2002;22(3):635-8.
13. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998;338(3):171-9.
14. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(8):1201-13.
15. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991;12(2):118-34.
16. Sapolsky RM, Meaney MJ, McEwen BS. The development of the glucocorticoid receptor system in the rat limbic brain. III. Negative-feedback regulation. *Brain Res* 1985;350(1-2):169-73.
17. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81(19):6174-7.
18. Sapolsky RM. Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress* 1996;1(1):1-19.
19. Radley JJ, Sisti HM, Hao J, Rocher AB, McCall T, Hof PR, et al. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 2004;125(1):1-6.
20. Brown ES, Rush AJ, McEwen BS. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(4):474-84.

21. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997;17(7):2492-8.
22. Sapolsky RM. Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem Res* 2003;28(11):1735-42.
23. Akerstedt T, Knutsson A, Westerholm P, Theorell T, Alfredsson L, Kecklund G. Sleep disturbances, work stress and work hours: a cross-sectional study. *J Psychosom Res* 2002;53(3):741-8.
24. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5(2):205-16.
25. Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 1994;371(6499):702-4.
26. Bourdeau I, Bard C, Forget H, Boulanger Y, Cohen H, Lacroix A. Cognitive function and cerebral assessment in patients who have Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(2):357-69, ix.
27. Montaron MF, Drapeau E, Dupret D, Kitchenner P, Aurousseau C, Le Moal M, et al. Lifelong corticosterone level determines age-related decline in neurogenesis and memory. *Neurobiol Aging* 2006;27(4):645-54.
28. Assessment: Neuropsychological testing of adults. Considerations for Neurologists. Report of the Therapeutic and Technology of Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Arch Clin Neuropsychology* 2001;16:255-269.

Abstract

Increased psychosocial stress, observed during the last years is mainly reflected in increased mental illness. Cognitive function has been shown to be affected by psychosocial stress and it is well known that brain structures involved in memory processes are vulnerable to long-term stress.