

Karolinska Institutet

Institutet för Psykosocial Medicin

Magisteruppsats (D-uppsats) Folkhälsovetenskap/Preventiv Medicin, 20p

Höstterminen 2004

Högre cirkulerande nivåer av Tumörnekrosfaktor-alfa bland personer med hög självskattad utbrändhet och depression.

Författare: Marian E Papp

Handledare: Giorgio Grossi, PhD psykologi

Examinator Mats Lekander

Abstract

Syftet med föreliggande studie var att belysa utbrändhetens fysiologiska korrelat. Trettioåtta deltagare (medelålder 39 ± 9 år, 50% kvinnor) som på basis av enkätsvar (Shirom-Melamed Burnout Measure; SMBM) indelats i en grupp med låg ($n = 20$) och en med hög utbrändhet ($n = 18$) jämfördes med avseende på serumnivåer av prolaktin, testosteron, steroid binding globuline (SHBG), HDL-, LDL-kolesterol, HDL/LDL-kvoten, totalkolesterol och tryglicerider, plasmanivåer av tumörnekrosfaktor alfa (TNF-alfa) och glykoliserat hemoglobin (HbA1C) i helt blod. Deltagare med hög utbrändhet hade signifikant högre nivåer av TNF-alfa ($p < .01$). Multivariata analyser visade att TNF-alfa var högre hos deltagare som, förutom hög utbrändhet, också visade tecken på depression enligt Beck's Depression Inventory. Deltagare med hög utbrändhet/låg depression och sådana med låg utbrändhet var jämförbara vad gäller nivåerna av TNF-alfa. Resultaten tyder på att kombinationen av stressrelaterad utmattning och nedstämdhet har samband med en ökad inflammation. .

Innehållsförteckning	
Abstract	2
Introduktion	4
Stress och ökade sjukskrivningar	4
Stress och dess fysiologi	5
Stress och HPA-axeln	5
Allostatiska systemen	5
Stress och utbrändhet/utmattningssyndrom	6
Fysiologiska parametrar och stress	7
Olika stadier av stress	7
Utbrändhetens fysiologiska korrelat	9
Diagnostiska kriterier för utbrändhet	10
Metod	11
Deltagare och urval	12
Mätinstrument	13
Psykiatriska bedömningar	13
Blodprover	13
Statistisk databearbetning	13
Resultat	14
Multivariata analyser	17
Diskussion	18
Litteratur	23
Bilaga	27

Introduktion

Förekomsten av stressrelaterade sjukdomar har ökat sedan mitten på 90-talet (RFV, 2002; Socialstyrelsen, 2003). Detta avspeglas i sjukskrivningstalen som ökat från 134 000 till 300 000 mellan åren 1997 till 2002 (RFV redovisar, 2002). Sjukskrivningarna generellt har minskat något under 2003 och utvecklingen håller i sig under 2004. En färsk rapport från RFV (2004) visar dock att de psykiska sjukdomarna har ökat till 30 % av alla sjukskrivningar som pågått minst 60 dagar. I slutet av 1980 var de psykiska sjukdomarna 14 %. Den dominerande delen av de psykiska sjukdomarna utgörs av depressioner, ångesttillstånd och stressreaktioner. Sverige är det EU- land med mest utbredd långtidssjukskrivning (60 dagar eller längre, Anderberg, 2001). Andelen deltidssjukskrivna är också högst i Sverige, visas i en rapport från Socialdepartementet (Socialdepartementet, 2003). Sjukskrivningarnas uppskattade kostnad för utbrändhet var 1077 miljoner kronor år 2001 (RFV, 2002). Stresssjukdomarna har beskrivits som relationsåkommor och har samband med försämrade förhållanden på arbetsplatsen (Eriksson, Starrin & Jansson, 2002; Arbetarskyddsstyrelsen, 1999; Socialstyrelsen, 2003). Arbetsförhållandena och kanske ofta skeenden som inträffat flera år tidigare är viktiga utlösande faktorer bland många som är sjukskrivna för affektiva sjukdomar.

Det är allmänt accepterat att arbetssituationer präglade av höga krav i kombination med låg kontroll och bristande socialt stöd ökar risken för psykologiska och fysiologiska stressreaktioner (Karasek & Theorell, 1990). Kroppens fysiologiska reaktioner på stress är organiserade i triader enligt följande schema: 1) omställningar i den sympatiska och i den parasympatiska grenen i det autonoma nervsystemet påverkar blodcirkulation, njurfunktion, matsmältning och 2) aktiverar de endokrina och immuna systemen så att 3) beteendet inför en fara/utmaning blir optimalt.

En snabb och effektiv mobilisering av våra energiresurser (steg 1 + 2) ökar våra chanser att överleva genom att optimera den beteendemässiga reaktionen (steg 3). Steg 3 omfattar två huvudstrategier – attack och/eller flykt– vilka skall utföras med maximal intensitet och hastighet.

Kamp och flyktreaktionen innebär ökad aktivitet inom den sympatiska delen av det autonoma nervsystemet, medan all hushållande aktivitet, vilken ombesörjes av den parasympatiska

delen, nedprioriteras. Koncentrationen av energi vid flykt sker till den nedre delen av kroppen (från midjan och neråt) medan kamp mobiliserar energi i den övre delen (Socialstyrelsen, 2002). Detta kroppens ”gaspådrag” syftar till att försätta organismen i ett tillstånd av ökad fysisk och psykisk handlingsberedskap inför en regelrätt kamp- eller flyktsituation. Akuta kroppsliga förändringar som äger rum omfattar vidgade pupiller, ökad andhämtning, ökad puls och blodtryck, ökade nivåer av stresshormoner, blodsocker och -fetter och omdirigering av blodet från bukhåla/tarmar till skelettmuskulaturen. Blodets koaguleringsförmåga ökar och immunförsvaret aktiveras för att förebygga infektioner (Perski, 1999; Ekman, 2002; Karasek & Theorell, 1990; Lerman, 1999).

En långvarig stressnivå leder till en uppgivenhetsreaktion vilket gör att hypofysiära-hypotalamiska-adrenokortikala axeln (HPA-axeln) stimuleras, vilket resulterar i bl. a en ökad insöndring av hormonet kortisol (Ekman, 2002; Ljung, 2004). Detta hormon underlättar energimobilisering, minskar insulinets effekter, hindrar immunförsvaret från att överreagera samt dämpar inflammationer. Långvarig stress kan ge psykisk och fysisk utmattning med bl. a kronisk trötthet, sömnstörningar och högt blodtryck men även metabola effekter som t ex bukfetma (Währborg, 2002).

Organismen är väl anpassad för kortvariga stressreaktioner som åtföljs av återhämtning men inte för långvariga stressbelastningar. Medan kortvarig stress sällan leder till allvarliga hälsokonsekvenser medför långvarig stressexponering en ökande allostatisk belastning och en ökad risk för sjukdom. Allostatisk belastning är en form av långvarigt ”slitage” på organismens fysiologiska system och är ett pris som individen får betala för sin ständiga anpassning. Graden av allostatisk belastning styrs av individens genetik, livsstil, sociala och psykosociala faktorer. (McEwen, 1998).

Att de allostatiska systemen (HPA-axeln, det autonoma nervsystemet, metabola och immunologiska system samt mag- och tarmkanalen) blir kroniskt över- eller understimulerade eller inte kan stängas av efter stressande situationer medför en allostatisk belastning. Bruce McEwen (1998) beskriver fyra typer av allostatisk belastning som kan följa varandra i kronologisk ordning. Den första typen innebär att organismen engageras i frekventa och intensiva stressreaktioner. Den andra typen innebär oförmåga att habituera till samma typ av stress, vilket kan innebära en kvarstående höjning av blodtryck och stresshormoner. Den tredje typen avser oförmågan att avsluta en stressreaktion när den väl påbörjats. Slutligen

innebär den fjärde typen av allostatisk belastning att organismen är oförmögen att prestera ett fysiologiskt svar på förnyad stress. Applicerat på HPA-axeln, innebär allostatisk belastning av typerna 2 och 3 kroniskt förhöjda nivåer av kortisol, vilka i kombination med insulinresistens, dyslipidemi, glukosintolerans, bukfetma och hypertoni kan öka risken för hjärt- kärlsjukdom. Fas 4 allostatisk belastning innebär otillräcklig respons och däremot hypokortisolism samt avsaknad av kortisolets typiska 24-timmars insöndringsmönster. Fas 4 gör att stressresponsen inte blir fullständig pga en utmattad HPA-axel.

Långvarig hyperaktivitet i HPA-axeln anses kunna leda till skador i hippocampus (Mc Ewen, 1998; Ekman, 2002). Hypokortisolismen resulterar däremot i en ökad koncentration av pro-inflammatoriska cytokiner (IL-1, IL-6 och TNF-alfa) vilka fungerar som motreglerare för bl.a kortisol och är ett tecken på att de adaptiva systemen inte fungerar normalt. När kortisolresponsen inte fungerar normalt sker heller ingen hämmande effekt på TNF-alfa vilket resulterar i att TNF-alfa blir förhöjt (Buckingham, 2000; Barnes, 1998). Detta kan bl a öka risken för allergier och autoimmuna sjukdomar genom minskad negativ feed-back på pro-inflammatoriska cytokiner. Dessa kommunicerar med neuroendokrina system och kan bidra till en ökning av HPA-aktivitet vars slutliga syfte är att inhibera inflammatorisk aktivitet. När cytokiner influerar det centrala nervsystemet (CNS) uppträder symptom inkluderande trötthet, letargi, allmän sjukdomskänsla och bristande aptit (Patarca, 2001; Lerman, 1999).

Stress och utbrändhet/utmattningssyndrom.

En mängd sjukdomar, t ex hjärtsjukdom, muskuloskeletal smärta, psykiska sjukdomar, har satts i samband med psykosocial stress. En möjlig konsekvens av långvarig stress är det tillstånd av utmattning som populärt kallas "utbrändhet" och som länge saknat en vedertagen definition. Enligt Maslach och medarbetare (1999) är utbrändhet ett syndrom av emotionell utmattning, ökande cynism och minskad professionell prestation. Syndromet anses vara vanligast bland personer, speciellt kvinnor, som arbetar inom servicerelaterade yrken som t. ex den offentliga sektorn (Schaufeli och Enzmann, 1998; Perski et al., 2002, RFV 2004). Emotionell utmattning uppträder när individen har engagerat sig för starkt och hans/hennes känslomässiga resurser blir uttömda. Emotionell utmattning förefaller vara utbrändhetens tyngsta dimension (Maslach, 1986). Den ökande cynismen anses vara ett försvar mot upplevelsen av känslomässig utmattning och innebär att man uppträder likgiltigt inför andra på ett opersonligt sätt (sk. avpersonalisering). Det avpersonaliserade beteendet kan i sin tur

leda till känslor av nedsatt prestationsförmåga i arbetet. Detta medför känslor av otillräcklighet, minskad tilltro till den egna förmågan och minskat självförtroende (Maslach, 1999).

Maslachs och medarbetares beskrivning av utbrändhet kan emellertid kritiseras på en rad punkter. De tre dimensionerna i hennes definition samvarierar sällan på ett sådant sätt att de utgör ett syndrom. Med utgångspunkt i en omfattande genomgång av litteraturen, hävdar Shirom och medarbetare (1989, 1997) att utbrändhetens unika väsen, det som skiljer det från snarlika tillstånd som t ex depression, är: "the chronic depletion of an individual's energetic resources" eller den kroniska uttömningen av individens energiresurser.

Enligt detta synsätt är således utbrändhet ett tillstånd av fysisk, emotionell och kognitiv utmattning till följd av långvarig stress. Patienternas fysiska utmattning yttrar sig i påtaglig trötthet som inte går att vila bort. Detta centrala symptom ackompanjeras i regel av sömnstörningar, kognitiva, känslomässiga och fysiska symptom. Emotionella symptom utgörs av inre "stumhet", labilitet och irritabilitet. Den kognitiva utmattningen yttrar sig i minnes- och koncentrationsproblem, perceptionsstörningar (t ex tunnelseende) och överkänslighet för ljud, ljus och lukter. Fynd som stöder antagandet att utbrändhet är ett tillstånd med utmattning som centralt tema har redovisats i aktuella svenska studier (Perski et al., 2002, Perski och Grossi 2004, 2003; Socialstyrelsen, 2003). Melamed (1999) menar att utbrändhet (bestående av emotionell utmattning, fysisk trötthet och mental oro) är signifikant beroende av en ökad kroppslig och fysisk uppvarvning där man inte har förmågan att varva ner. Den kroppsliga uppvarvningen innebär en ökad spändhet under arbetsdagen, irritation efter arbetet samt sömnstörningar.

Termen "utbrändhet" är en översättning av det engelska uttrycket "burnout". Översättningen är dock missvisande då det associerar till något oåterkalleligt. Eftersom utbrändhet inte har haft en egen diagnos enligt DSM-IV (1995) diagnossystem så har egentlig depression, maladaptiv stressreaktion och dystymi använts (Ekman, 2002). Ett nytt förslag till ny definition av utbrändhet är utmattningssyndrom (Socialstyrelsen, 2003). De diagnostiska kriterierna för utmattningssyndrom är fysiska och psykiska symptom på utmattning som ska ha förelegat under minst 2 veckor. Symptomen ska ha utvecklats till följd av en eller flera identifierbara stressorer vilka har funnits under minst sex månader. Minst fyra av följande symptom ska ha förelegat i stort sett varje dag under samma tvåveckorsperiod: koncentrationssvårigheter eller minnesstörning, nedsatt förmåga att hantera krav eller göra

saker under tidspress, känslomässig labilitet eller irritabilitet, sömnstörning, påtaglig kroppslig svaghet eller uttrötthet, fysiska symptom som värk, bröstsmärtor, hjärtklappning, magtarmsbesvär, yrsel eller ljudkänslighet. En påtagligt nedsatt psykisk energi dominerar bilden. Symptomen orsakar kliniskt lidande försämrade funktioner i arbete, socialt osv. Beror ej på direkta fysiologiska effekter av någon substans eller någon somatisk sjukdom/skada.

För lättare tillstånd av arbetsrelaterad psykisk ohälsa som inte uppfyller kriterierna för depression eller utmattningssyndrom kan diagnosen maladaptiv stressreaktion användas. Det är vanligt att egentlig depression eller ångeststörning förekommer i samband med utmattningssyndrom. I sådana fall ska utmattningssyndrom anges som en tilläggs-specifikation till egentlig depression eller ångest (Socialstyrelsen, 2003).

Det föreligger ett stort överlapp mellan utbrändhet, definierat som utmattning, och andra tillstånd såsom fibromyalgi, kroniskt trötthetssyndrom (CFS) och "vital exhaustion" (livsutmattning), ett tillstånd av stor trötthet, återkommande influensaliknande symptom (Buchwald, 1997) och irritabilitet som ofta föregår insjuknanden i kranskärslsjukdom (Appels et al., 1987, 1999; Sharpe, 1996; Zachrisson, 2002). Utmattning vid uppvaknandet och sömnstörningar är en risk för framtida hjärtattacker (Appels, 1991; Van Diest, 1990; Carney, 1990). För CFS ska minst 4 av följande ska vara uppfyllda; känsla av nedsatt korttidsminne och koncentrationsförmåga, muskel-, led- och huvudvärk, ont i halsen, ömmande lymfkörtlar, vaknar utsövd eller sjukdomskänsla under minst 24 h efter en ansträngning. Mest somatiska symptom. Utbrändhet har mer psykiska symptom jämfört med CFS (Socialstyrelsen 2003).

Studier tyder på att personlighetsvariabler, t ex överdrivet engagemang, idealism och ambition samt oförmåga att säga nej till merarbete - är predisponerande faktorer för utbrändhet (Freudenberger, 1986; Maslach, 1999). Ett samlande begrepp för dessa egenskaper är, enligt den svenske forskaren Lennart Hallsten (2002) "prestationsbaserad självkänsla".

Begreppet överlappar delvis med det sk Typ A-beteendet, ett beteendemönster karakteriserat av ständig tidspress, tävlings- och prestationsinriktning, samt ilska och fientlighet. Detta

beteendemönster kännetecknas av ett stort kontroll- och bekräftelsebehov som i grunden är en skadad självkänsla. Typ A-beteende, i synnerhet dess fientliga komponent, har i en rad studier förknippats med ökad risk för hjärt- kärlsjukdom och andra stressrelaterade hälsokonsekvenser (Weiss, 1981; Barefoot et al., 1983, 1995; Williams, 1995). I vissa studier har typ A-beteende relaterats till utbrändhet (Lavanco, 1997), men aktuell svensk forskning inom detta område saknas.

Typ D-personlighet (distressed personality type) är ett karaktärsdrag präglad av pessimism, ett depressivt beteendemönster negativ affektivitet, uppgivenhet, hjälplöshet och social hämning och har förknippats med en högre risk för komplikationer och dödlighet bland patienter som genomlidit en hjärtinfarkt (Denollet, Sys och Brutsaert, 1995; Denollet et al., 1996, 2003). Kliniska iakttagelser gör gällande att många patienter med stressproblematik utvecklar irrationella föreställningar som motsvarar typ D-personlighet. Forskning inom detta område saknas dock.

Utbrändhetens fysiologiska korrelat

Väldigt få studier har undersökt de fysiologiska processer som kan tänkas bidra till utbrändhet. Några studier har undersökt relationen mellan utbrändhet, mätt i enlighet med Maslach Burnout Inventory, och olika immunparametrar. Höga poäng för ”professionell prestation” (Bargellini, 2000) medan ”avhumanisering” (=depersonifiering) var relaterat till lägre aktivitet bland NK-celler och en sämre balans mellan CD57+CD16+ och totala lymfocyter (Nakamura, 1999; Hiroyuki, 1999). Lerman och medarbetare (1999) som använde Shirom- Melamed Burnout Measure (Melamed et al., 1999, 1992) för att mäta utbrändhet, fann att höga nivåer av utbrändhet var relaterat till blodets levringsförmåga. Ökade nivåer av leukocyter och deras aggregation och klubbighet var relaterat till utbrändhet (Lerman, 1999). Grossi och medarbetare (2003) fann att kvinnliga deltagare med höga nivåer av utbrändhet hade signifikant högre nivåer av den pro-inflammatoriska cytokinen TNF-alfa och av glykolyserat hemoglobin (HbA1C; ett mått på blodglukosnivåerna under föregående 6-12 veckor och som är involverat i balansen mellan prooxidanter och antioxidanter) än kvinnor med låg utbrändhet.

Studier som har undersökt nivåerna av kortisol i relation till utbrändhet har visat på motstridiga resultat. Blodprover tycks inte visa på signifikanta samband mellan utbrändhet och serumkortisol (Grossi, 1999, 2003). Salivprover ger en mer reliabel spegling av kortisolets fria fraktion. Pruessner (1999) visade låga nivåer av salivkortisol på morgonen bland deltagare med hög utbrändhet. Morgan och medarbetare (2002) fann att individer med hög utbrändhet hade lägre kortisolvärden på morgonen samt högre kortisolvärden på kvällen jämfört med personer med låg utbrändhet. Moch (2003) fann låga kortisolhalter (fritt i urin) hos utbrända jämfört med en kontrollgrupp efter en 4 månaders intervention med stresshanteringsprogram samt medicinering med benzodiazepiner och antidepressiva medel. Melamed (1999) jämförde tre grupper med utbrändhet, låg, icke kronisk och kronisk. Proverna var tagna i saliv två gånger morgon och kväll klockan 08.00 och 16.00 på arbetsplatsen. De med hög kronisk utbrändhet hade högre kortisolhalter både morgon och kväll.

Melamed (1992) visade på signifikant högre nivåer av LDL-kolesterol (Low Density Lipoprotein) och triglycerider bland deltagare med spänd utbrändhet jämfört med håglös utbrändhet.

Syftet med föreliggande studie var att ytterligare belysa utbrändhetens fysiologiska korrelat genom att jämföra patienter med olika grad av utbrändhet med avseende på en rad endokrina, metabola och immunologiska variabler som påverkas av stress. Blodfetterna LDL, HDL och deras proportion (LDL/HDL-kvot) samt nivåerna av triglycerider undersöktes eftersom stress påverkar produktionen av dessa fetter (Melamed, 1992). Deltagare med hög utbrändhet förväntades ha högre nivåer av LDL och en högre LDL/HDL-kvot, högre nivåer av triglycerider samt lägre nivåer av HDL-kolesterol än deltagare med låg utbrändhet.

Testosteron och dess bärande globulin (SHBG) undersöktes eftersom stress leder till en hämning av den hypothalamiska-hypofysiära-gonadala axelns (HPG) hormonproduktion (Ekman, 2002). Deltagare med hög utbrändhet förväntades därför ha lägre nivåer av testosteron och SHBG. Nivåerna av hypofyshormonet prolaktin undersöktes eftersom detta hormon ökar i samband med stress (Ohlson, 2001) och anses spegla situationer präglade av maktlöshet (Theorell, 1992). Låga prolaktinnivåer har dock rapporterats i samband med

utbrändhet (Grossi et al., 2003). Baserat på tidigare fynd (Grossi et al., 2003) förväntades deltagare med hög utbrändhet ha lägre nivåer av prolaktin än de med låg utbrändhet.

HbA1C (glykoliserat hemoglobin) undersöktes eftersom nivåerna ökar vid psykosocial stress (Shuck, 1998) och i samband med utbrändhet (Grossi et al., 2003). Deltagare med hög utbrändhet förväntades därför uppvisa högre nivåer av HbA1C än deras motparter.

Dessutom förväntades deltagare med hög utbrändhet ha högre nivåer av TNF-alfa, eftersom en mängd data indikerar på en ökad inflammatorisk respons i samband med utmattningstillstånd som CFS, VE, fibromyalgi och utbrändhet (Bennet et al., 1997; Chao et al., 1991; Appels et al., 2000; Leonard, 2000; Salemi, 2003; Moss, 1999; Grossi et al., 2003).

Ett annat syfte med studien var att studera skillnader mellan deltagare med låg och hög utbrändhet med avseende på två beteendevariabler som anses öka risken för stressrelaterad sjukdom: typ A- och typ D-beteende. Deltagare med hög utbrändhet förväntades ha högre självskattade nivåer av dessa beteendemönster.

Metod

Deltagare

Studien är del av ett större projekt som syftar till att undersöka de psykometriska egenskaperna hos ett nytt, internetbaserat frågeformulär (Karolinskas Stressskala; KSS). Fyrahundrafemtio tjänstemän vid ett svenskt livsmedelsföretag ombads delta i studien. Av dessa fyllde 330 i KSS via internet (svarsfrekvens 73%). I samband med ifyllandet av KSS ombads deltagarna att medverka i en fördjupad studie som omfattade standardiserade frågeformulär, psykiatriska bedömningar och blodprovstagningar. 183 anmälde sitt intresse. Dessa tillskickades ett frågeformulär (se nedan) som ifylldes av 154 (84%). Från de 154 deltagarna, inbjöds 45 till psykiatriska bedömningar och blodprovstagningar. Dessa 45 deltagare valdes ut på basis av deras svar på Shirom-Melamed Burnout Measure (SMBM; se nedan). Tjugofyra som hade poäng under medianen för skalpoängens fördelning allokerades till en låg utbrändhetsgrupp medan 21 med poäng över medianen placerades i en hög utbrändhetsgrupp. Enkätsvaren validerades med psykiatriska bedömningar enligt DSM-IV. En deltagare föll bort pga att han, trots upprepade påminnelser, inte infann sig till de psykiatriska bedömningarna. Fem deltagare exkluderades därför att de, trots låga SMBM-poäng, fanns uppfylla kriterierna för affektiva störningar enligt DSM-IV. Slutligen föll en deltagare bort pga av att hon inte infann sig till blodprovstagningen.

Föreliggande uppsats baseras således på 38 deltagare. Medelåldern var 39±9 år och könen var jämnt fördelade (50% kvinnor, 50% män). Majoriteten (66%) hade högskoleutbildning och var gifta eller samboende (76%). Samtliga arbetade som tjänstemän på mellan/hög nivå. Dessa deltagare skilde sig inte från det ursprungliga samplet vad gäller ålder, kön eller civilstånd. Däremot hade de en högre utbildningsnivå ($\chi^2(3)=15.82, p<.01$). Tjugo av deltagarna ingick således i en grupp med låg (LU) och 18 i en grupp med hög utbrändhet (HU). Inga skillnader förelåg mellan grupperna vad gäller sociodemografiska variabler (se Tabell 1).

Mätinstrument

Deltagarna postades ett frågeformulär med frågor om sociodemografiska variabler (ålder, kön, civilstånd, utbildning), samt om psykosociala faktorer, personlighet, livsstil och hälsa.

Nikotinanvändningen mättes enligt följande svarsalternativ: 1) Aldrig använt nikotin, 2) Varit rökare, 3) Aktuell rökare samt, 4) Aktuell snusare. I analysen delades förbrukning av nikotin in i 2 grupper: icke-nikotinanvändare (1+2) samt aktuell nikotinanvändare (3+4).

Fysisk aktivitet kvantifierades enligt WHO:s riktlinjer och delades in i 4 klasser: 1) Läsning, TV-tittande och andra lugna fritidsaktiviteter, 2) Promenad, cykling eller andra typer av fysisk aktivitet, 3) Träning för att bibehålla konditionen som intensivt trädgårdsarbete etc minst 4 timmar i veckan, samt 4) Hård träning eller deltagande i olika tävlingar flera gånger i veckan. Den fysiska aktiviteten indelades i 2 grupper: stillasittande livsstil (1) samt icke-stillasittande livsstil (2-4).

Krav, kontroll och socialt stöd i arbetet mättes med Karasek och Theorells instrument

(Karasek och Theorell, 1990) som består av 17 frågor graderade från 1 till 4. Krav mättes med ett index på 5 olika frågor som speglar graden av kvalitativa och kvantitativa krav som tidspress, arbetsbelastning, graden av ansträngning samt motstridiga krav. Kontrollindexet inkluderar 6 frågor angående stimulans och bestämmande. Genom att dividera krav med kontroll erhöles ett mått på belastning ("job strain") för varje deltagare. Subskalan socialt stöd består av 6 frågor vars fokus är på det sociala arbetsklimatet.

Typ A-beteende mättes med Jenkins Activity Survey (JAS; Jenkins, Rosenman, & Friedman, 1967). Instrumentet består av 11 frågor (graderade från 1-4) som mäter typ A-beteendets dimensioner: prestationsinriktning, tidspress och fientlighet. En global typ A-poäng beräknades för varje deltagare.

Typ D-beteende mättes med Denollets och medarbetares (1996) skala. Typ D-formuläret innehåller 24 frågor (graderade från 0-4) som mäter den negativa affektivitet och sociala hämning som utgör typ D-beteendets grundkomponenter.

Shirom-Melamed Burnout Measure (SMBM) användes för att mäta deltagarnas grad av stressrelaterad utmattning - utbrändhet. Detta instrument innehåller 22 frågor (graderat 1-7) som mäter olika aspekter av utbrändhet i enlighet med subskalorna utbrändhet, spänning, håglöshet och mental trötthet.

Beck's Depression Inventory (BDI; Beck 1961) användes för att mäta symptom på depression. BDI består av 21 frågor som besvaras på en 4-gradig skala (0 till 3). En totalsumma för depression räknades ut.

The Maastricht Questionnaire (Appels, 1987). Detta instrument består av 21 frågor som besvaras enligt en 3-gradig skala. (yes=2; ?=1; no=0) och som täcker olika facetter av livsutmattning. Höga poäng visar på hög livsutmattning.

Psykiatriska bedömningar

Diagnostiska intervjuer genomfördes av två läkare och tre psykologer, i enlighet med DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Intervjuerna baserades på SCID 1 (Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders) som kompletterades med en kortversion för personlighetsstörningar (First, 1997) och en skattning av allmän funktionsnivå (GAF). Syftet med de psykiatriska bedömningarna var att validera enkätsvaren och exkludera falska positiva och falska negativa.

Blodprover

Blodprover togs av leg. sjuksköterska efter nattlig fasta. Proverna frystes ned och analyserades sedan med avseende på serumnivåer av kortisol, prolaktin, testosteron och dess bärarprotein SHBG, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total-kolesterol, LDL/HDL-ratiot och triglycerider, samt plasmanivåer av TNF-alfa. HbA1C analyserades i helt blod. Kortisol, prolaktin, testosteron, SHBG och TNF-alfa analyserades med radioimmunoassayteknik. Kits för bestämningen av kortisol, prolaktin, testosteron och SHBG tillhandahölls av Wallac Oy (Turku, Finland), medan de för TNF-alfa tillhandahölls av R & D Systems inc. (Minneapolis, USA). Nivåerna av HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total-kolesterol, LDL/HDL-ratiot och triglycerider bestämdes via kolorimetriska testningar med hjälp av kits från Kodak Ektachem (Rochester, USA).

BMI och WHR

Längd och vikt mättes och Body Mass Index (BMI) räknades ut genom formeln kg/m^2 . Mätningar gjordes även av midjans och stussens omfång, varpå midje-stusskvoten (WHR) beräknades.

Statistisk databearbetning

Värden av kortisol, prolaktin, testosteron, SHBG och TNF-alfa logaritmerades pga snedfördelning. Skillnader mellan grupper analyserades med univariat ANOVA och alfa2-test. Multipel stegvis regressionsanalys användes för att undersöka sambanden mellan utbrändhet och fysiologiska variabler, med kontroll för effekterna av ålder, kön och depressionspoäng. En alfanivå på 5% ansågs vara av statistisk signifikans.

Resultat

Skillnader mellan grupperna i sociodemografiska och livsstilsvariabler visas i Tabell 1. Som framgår av tabellen, förekom inga signifikanta skillnader med avseende på dessa variabler.

Tabell 1. Skillnader i sociodemografiska variabler mellan deltagare med låg och hög utbrändhet.

	Låg utbrändhet (n = 20)	Hög utbrändhet (n = 18)
ÅLDER	39 ± 9 år	39 ± 10 år

KÖN		
Man	10 (50%)	9 (50%)
Kvinna	10 (50%)	9 (50%)
CIVILSTÅND		
Singel	3 (15%)	2 (11%)
Gift/sambo	15 (75%)	14 (78%)
Skild	2 (10%)	2 (11%)
UTBILDNING		
Grundskola el motsv	1 (5%)	1 (5%)
Gymnasium el motsv	4 (20%)	7 (39%)
Högskola el motsv	15 (75%)	10 (56%)
FYSISK AKTIVITET		
Stillasittande	3 (15%)	7 (39%)
RÖKNING		
Ja	2 (10%)	4 (22%)
SJUKSKRIVNING ¹		
Ja	8 (40%)	9 (50%)

¹Under föregående 12 månader

Diagnoser

Deltagarnas diagnoser visas i Tabell 2. Den vanligaste diagnosen var specifik fobi (n = 5) följt av egentlig depression (n = 4) och maladaptiv stressreaktion (n = 4). Som visas i Tabell 3, var det bara 5 deltagare med hög utbrändhet som inte uppfyllde kriterierna för psykiatrisk störning. Dessa inkluderades dock i studien pga att de, i samband med de psykiatriska bedömningarna, ansågs ha höga stressnivåer. Ytterligare 5 deltagare uppfyllde kriterierna för endast en DSM-diagnos medan 8 uppfyllde kriterierna för två eller tre. GAF-poäng var signifikant lägre i gruppen med hög utbrändhet ($F(1, 37)=6.28, p<.05$)

Tabell 2 Deltagarnas diagnoser.

	Låg utbrändhet (n = 20)	Hög utbrändhet (n = 18)
Depression	0	4 (22%)
Ångest UNS	0	2 (11%)
Cyklotymi	0	2 (11%)
Bipolär störning	0	1 (0.6%)

Maladaptiv stressreaktion	0	4 (22%)
Specifik fobi	0	5 (28%)
Tvångssyndrom	0	1 (0.6%)
Alkoholrelaterat	0	1 (0.6%)
ångestsyndrom		
Paniksyndrom	0	1 (0.6%)
PTSS	0	2 (11%)
ANTAL		
DIAGNOSER	20	5 (28%)
0	0	5 (28%)
1	0	5 (28%)
2	0	3 (16%)
3		
GAF-POÄNG	82.02 ± 9.49	73.87 ± 10.54*

Skillnader i psykosocial arbetsmiljö, personlighet och självskattade symtom

Skillnader i psykosocial arbetsmiljö, personlighet och självskattade symtom visas i Tabell 3. Det förekom inga signifikanta skillnader mellan grupperna vad gäller krav, kontroll och job strain. Deltagare med hög utbrändhet skattade däremot det sociala stödet på arbetsplatsen som sämre ($F(1, 37)=10.29, p<.01$) och rapporterade högre poäng för typ A-beteende ($F(1, 36)=5.41, p<.05$), typ D-beteende ($F(1, 36)=23.05, p<.0001$), livsutmattning ($F(1, 37)=65.78, p<.0001$) och depression ($F(1, 36)=25.32, p<.0001$). Som förväntat hade deltagare med hög utbrändhet högre poäng för SMBM-skalan ($F(1, 37)=76.17, p<.0001$)

Tabell 3. Skillnader i psykosocial arbetsmiljö, personlighet och självskattade symtom mellan deltagare med låg och hög utbrändhet.

	Låg utbrändhet (n = 20)	Hög utbrändhet (n = 18)
Krav	2.72 ± .60	2.96 ± .58
SMBM	2.01 ± .48	4.24 ± 1.03***
Kontroll	3.25 ± .34	3.13 ± .60
Job Strain	.84 ± .20	.98 ± .28
Socialt stöd	1.36 ± .34	1.79 ± .50**
Typ A-beteende	2.36 ± .48	2.71 ± .41*
Typ D-beteende	.82 ± .51	1.73 ± .64***
Livsutmattning	4.15 ± 3.41	23.17 ± 9.87***
BDI	2.00 ± 2.11	13.61 ± 9.83***

SMBM = Shirom-Melamed Burnout Measure; BDI = Beck's Depression Inventory; * $p<.05$; ** $P<.01$; *** $p<.001$

Fysiologiska skillnader

Tabell 4 illustrerar gruppernas skillnader i fysiologiska variabler. Som framgår av tabellen skiljde sig grupperna signifikant endast vad gäller nivåerna av TNF-alfa som var högre bland deltagare med hög utbrändhet ($F(1, 37)=7.68, p<.01$). Inga skillnader förelåg med avseende på andra variabler.

Tabell 4. Skillnader i fysiologiska variabler (absoluta värden) mellan deltagare med låg och hög utbrändhet.

	Låg utbrändhet (n = 20)	Hög utbrändhet (n = 18)
Kortisol (nmol/l)	417.02 ± 121.65	434.04 ± 161.34
Prolaktin (ng/ml)	6.99 ± 3.08	8.93 ± 4.88
Testosteron (ng/ml)	10.01 ± 9.60	12.59 ± 14.72
SHBG (ng/ml)	52.06 ± 28.16	54.22 ± 47.08
TNF-alfa (pg/ml)	.67 ± .50	2.91 ± 3.58**
HDL (mmol/L)	1.48 ± .32	1.38 ± .33
LDL (mmol/L)	3.46 ± 1.68	2.93 ± .79
LDL/HDL	2.45 ± 1.19	2.27 ± .84
Totalkolesterol	5.46 ± 1.83	4.87 ± .91
(mmol/L)		
Triglycerider	1.15 ± .50	1.26 ± .70
(mmol/L)		
HbA1C (% helt blod)	4.66 ± .19	4.63 ± .21
BMI	23.79 ± 3.01	25.31 ± 3.05
WHR	.87 ± .08	.87 ± .06

** $P<.01$

Multivariata analyser

En serie linjära regressionsanalyser genomfördes i syfte att undersöka sambanden mellan utbrändhetsnivåer (dummy-variabel kodad 1 = låg utbrändhet; 2 = hög utbrändhet) och TNF-alfa, med kontroll för ålder, kön typ A-beteende, typ D-beteende och depression (kontinuerliga BDI-poäng). Inga signifikanta samband förelåg mellan dessa variabler och TNF-alfa. För att undersöka betydelsen av kombinationen mellan utbrändhet och depression delades deltagarna med hög utbrändhet i två grupper baserat på deras BDI-poäng (cut-off för förekomst av depressionssymptom ≥ 10 BDI-poäng): hög utbrändhet/låg depression (n=8) och hög utbrändhet/hög depression (n = 10). Dessa dummy-variabler samt ålder och kön användes som oberoende variabler i nästföljande analyser. Resultaten (Tabell 5) visade att gruppen med hög utbrändhet och hög depression hade signifikant högre nivåer av TNF-alfa än deltagare med låg utbrändhet/låg depression. En uppföljande univariat ANOVA bekräftade

detta fynd ($F(2, 37)=6.00, p<.01$). Bland de 3 grupperna hög utbrändhet/hög depression, låg utbrändhet/låg depression och hög utbrändhet/låg depression fanns endast en signifikant skillnad och den var mellan grupperna hög utbrändhet/hög depression och låg utbrändhet/låg depression.

Tabell 5. Multivariata analyser av sambanden mellan utbrändhet/depression och TNF-alfa (n=38).

	Std. beta	Std. Err.
Ålder	.17	.01
Kön	.08	.16
Hög utbrändhet/hög dep	.39*	.19
Hög utbrändhet/låg dep	.10	.21

* $p<.05$

Diskussion

Syftet med föreliggande studie var att belysa utbrändhetens fysiologiska korrelat genom att jämföra individer med låg och hög utbrändhet med avseende på ett antal endokrina, metabola och immunologiska parametrar. I enlighet med de uppsatta hypoteserna var nivåerna av den proinflammatoriska cytokinen TNF-alfa högre bland deltagare med hög utbrändhet. Detta är i linje med tidigare fynd rapporterade av Grossi (2003). Multivariata analyser visade dock att utbrändhets- och depressionspoäng inte hade oberoende samband med TNF-alfa. Det var snarare kombinationen av både hög utbrändhet och depression som var relaterad till högre nivåer av denna cytokin. Kombinationen av kraftig trötthet, sjukdomskänsla, irritabilitet, demoralisering och nedstämdhet motsvarar beskrivningen av det tillstånd som Appels och medarbetare (1987) kallar "livsutmattning" (Vital exhaustion; VE). VE visar flera likheter med utbrändhet och karaktäriseras av trötthet utan medicinsk förklaring under minst 6 månader. Kognitiva störningar, nedsatt immunförsvar och sömnstörningar hör också till symptombilden (Perski, 2002). Förhöjt TNF- alfa och Crp har hittats hos deprimerade äldre personer (Vetta, 2001).

Det föreligger ett samband mellan atheroscleros och livsutmattning vilket kan härledas till en förändrad cytokinproduktion (IL-6 från monocyter). Appels (2000) genomförde en undersökning bland hjärtpatienter som behandlades med angioplasti (vidgning av kärl, ballongsprängning). De patienter som rapporterade symptom av VE hade högre nivåer av IL-1, IL-6 samt TNF-alfa jämfört med de med låga nivåer av VE. Det är intressant att notera att våra undersökningsdeltagare med hög utbrändhet också hade högre nivåer av VE än kontrollgruppen. Appels hypotiserar vidare om det är inflammationen som skapar depressiva

känslor/utmattning som sedan aktiverar latent bakterier/virus eller om det är depressiva känslor/utmattningen som aktiverar latent virus/bakterier som i sin tur aktiverar en inflammation.

Studier genomförda bland personer med CFS (kroniskt trötthetssyndrom) och fibromyalgi ligger också i linje med våra fynd (Bennet et al., 1997; Buchwald, 1997; Chao et al., 1991; Leonard, 2000; Salemi, 2003; Moss, 1999). Moss (1999) visar exempelvis på dubbelt så höga TNF- α nivåer hos patienter med CFS jämfört med kontrollpersoner. Sammantaget tyder dessa fynd på att tillstånd med utmattning som centralt tema involverar en förhöjd inflammatorisk respons. Det finns även ett samband mellan en ökad insöndring av pro-inflammatoriska cytokiner och egentlig depression (Luz, 2003; Appels, 2000; Vetta, 2001). Förekomsten av depression är tämligen hög bland patienter med utmattningsproblematik (Glise, 2004). Ogynnsamma psykosociala villkor i arbetet ökar risken för hjärt och kärlsjukdomar samt leder till en ökad inflammatorisk aktivitet. Schnorpfeil (2003) fann att män och kvinnor med lågt socialt stöd hade en högre nattlig kortisolinsöndring samt högre plasmanivåer av Crp (C-reaktivt protein, en inflammationsmarkör) än de med tillfredställande socialt stöd. Vidare hade deltagare med låg kontroll högre TNF- α nivåer i plasma. Crp har visat sig vara förhöjt hos patienter med hög livsutmattning jämfört med patienter med måttlig och låg livsutmattning (Wirtz, 2003).

TNF- α är den huvudsakliga pro-inflammatoriska cytokinen och reglerar inflammatoriska processer (Ekman, 2002, Grossi et al 2003). En inflammation medierad av exempelvis TNF- α kan även fungera som en stressor genom att direkt stimulera CRH-neuron (corticotropin releasing hormone) i hypothalamus. CRH neuronerna stimulerar sympatiska nervsystemet. TNF- α kallas ibland för kroppens "SOS signal" för att en vävnadsskada har uppkommit. TNF- α kan stimulera tillväxtfaktorer som bl. a PDGF (platelet derived growth factor (Appels 2000).

Cytokiner agerar som hormoner och bidrar till kommunikationen mellan nervsystemet och immunförsvaret (Ekman, 2002). TNF- α produceras mestadels av makrofager och monocyter (Moss, 1999; Luz, 2003; Wirtz, 2003) men även från prostaglandiner, lymfocyter, neuropeptider och endotelceller mm. (Leonard, 2000; Luz, 2003; Währborg, 2002). TNF- α finns ofta i musklerna hos överviktiga och diabetiker varför muskel TNF- α nivåerna är relaterade till insulinkänslighet. Det har visat sig att även fettväven utsöndrar TNF- α vilket

förhindrar glukosupptaget (Saghizadeh, 1996). Lindmark (2004) visar ett samband mellan insulinresistens och nivåerna av stress- och fettvävshormoner. Utebliven feedback från HPA-axeln leder till en ökad insöndring av pro-inflammatoriska cytokiner, t ex TNF-alfa, vars verkan kan medföra de symptom av trötthet, bristande koncentration, allmän sjukdomskänsla m m som ingår i beskrivningen av utbrändhet, VE och liknande tillstånd.

En nedsatt hypothalamusrespons förekommer hos patienter med kroniskt trötthetssyndrom (CFS; Demitrack, 1991), fibromyalgi (Crofford, 1994) samt hos reumatiker (Chikanza, 1992). Hypothalamus reglerar bl. a HPA-axeln som till stor del styr de akuta och kroniska effekterna av stress, hur detta sker är ännu okänt. Hypothalamus översätter sinnesintryck och emotionella erfarenheter till neuroendokrina och autonoma reaktioner (Rosmond, 2000, 2004).

I motsats till hypoteserna framkom inga skillnader mellan grupperna vad gäller nivåerna av blodlipider, prolaktin, kortisol, testosteron, SHBG och HbA1C. Dessa fynd står i kontrast till tidigare forskning som visat på samband mellan utbrändhet och blodfetter (Melamed, 1992), prolaktin och HbA1C (Grossi et al., 2003). Möjligen kan sådana diskrepanser förklaras av skillnader i studiesample. Deltagarna i föreliggande studie var både män och kvinnor som i genomsnitt var 9 år yngre än det sample av kvinnor som undersöktes av Grossi et al., (2003). De två samplerna skilde sig också åt vad gäller andra viktiga bakgrundsfaktorer som t ex utbildningsnivå och bransch.

Trots att inga skillnader förelåg mellan grupperna med avseende på total kolesterol så var värdena i denna variabel höga. Detta var särskilt tydligt i gruppen med låg utbrändhet (5,46 mmol/L) som låg över det rekommenderade gränsvärdet 5,0 mmol/L (Santell, 2003).

I motsats till tidigare fynd förelåg inga skillnader mellan grupper vad gäller krav och kontroll i arbetet (Karasek & Theorell, 1990). Detta resultat är något överraskande men pekar på att deltagarna med låg och hög utbrändhet inte upplevde några skillnader i arbetsrelaterade krav kontra kontroll. Däremot rapporterade de med hög utbrändhet ett lägre socialt stöd, vilket ligger i linje med vad övriga forskare hittat (t. ex Shirom, 1989, 1997). Dessutom hade de med hög utbrändhet högre poäng för såväl typ A- som typ D-beteende vilket styrker att dessa beteenden har samband med utvecklingen av en hög utbrändhet. En alternativ förklaring kan vara att höga nivåer av utbrändhet leder till ett ökat typ A- och typ D-beteende. Detta återstår

att klargöra i kommande studier. Vare sig typ A- och D-beteende var signifikant relaterade till TNF-alfa i de multivariata analyserna.

Vi har valt ut deltagare på basis av enkätsvar på SMBM, en skala som mäter utbrändhet. De diagnostiska intervjuerna visar att SMBM fångar upp ett brett spektrum av diagnoser relaterade till ångest och depression (se tabell 3). Utifrån detta kan man spekulera över om utbrändhet egentligen finns eftersom utbrändhetsskalan fångar in ett brett spektrum av psykiska diagnoser relaterade till ångest och depression. Dessa diagnoser har oftast sina specifika kännetecken. I fallet paniksyndrom rör det sig exempelvis om panikattacker och i fallet posttraumatiskt stressyndrom rör det sig om intrusiva tankar, mardrömmar och flashbacks. De symptom som mäts av SMBM och som kan sammanfattas under begreppet utbrändhet (trötthet, spändhet, kognitiv utmattning m fl) förefaller dock vara den kärna som är gemensam för en rad olika stressdiagnoser. Enligt Shirom (1989) är det främst dessa kärnsymtom som uttrycker organismens utmattning till följd av långvarig stress.

Det krävs bättre skalor som mäter de olika psykiska diagnoserna mer specifikt vilket kan förhindra att utbrändhet ”överdiagnostiseras”. Detta kan leda till att patienten kanske ofta bara har ett ångestsymptom eller en sorts depression och inte utbrändhet vilket egentligen enbart är ett stressyndrom och diagnostiseras idag som en kombination av olika psykiska diagnoser inbakade i olika varianter under namnet utbrändhet.

Svagheten i denna studie är att studiematerialet är litet, vilket försvårar upptäckten av skillnader grupper emellan. Ett enda blodprov efter nattlig fasta kan inte klargöra sambanden mellan de olika hormonella variationerna och utmattningssyndrom. Ingen av deltagarna var sjukskrivna, vilket tyder på att de var relativt friska trots att de hade symptom på utbrändhet. Det fanns inga signifikanta åldersskillnader i denna studie mellan grupperna men det kan vara av intresse i kommande studier att jämföra relativt unga högt utbrända med äldre högt utbrända för att se om det finns en skillnad i olika hormonella värden. En longitudinell studiedesign med fler blodprov/salivprov utspridda över dygnet behövs också för att klargöra sambanden.

TNF- blockerare som används som medicinering i samband med reumatism medför minskad trötthet samtidigt som de dokumenterade biverkningarna är få. TNF-alfa blockerare kan kallas för en "biologisk" medicin för reumatism (Larsson, 2001; Moss, 1999). Moss (1999) rekommenderar att TNF-alfa och andra antiinflammatoriska mediciner ska prövas vid behandlingen av CFS. Det vore intressant att prova om sådana farmaka kan användas i behandlingen av utbrända.

Fler studier behövs för att klargöra sambanden mellan TNF-alfa och dess effekt på utbrändhet och depressiva symptom.

Sammanfattningsvis visar denna studie på högre nivåer av TNF-alfa hos individer med höga nivåer av utbrändhet i kombination med depressiva symptom.

Referenser

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition (DSM-IV). Washington DC.

Anderberg Ulla Maria. Stressrelaterade syndrom – den nya tidens ohälsa. Läkartidningen. 2001; 98:5860-3

Appels A et al. Waking up exhausted as risk indicator of myocardial infarction. AM J Cardiol. 1991;68:395-398

Appels A, Bär FW, Bär J, Bruggeman C, de Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. Psychosom Med 2000;62:601-605.

Appels et al. A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. Int J Cardiol. 1987;17:15-24.

Appels, A. Inflammation and the mental state before an acute coronary event. Ann Med 1999;31 Suppl 1:41-44.;

Arbetskyddsstyrelsen, Stressrelaterade arbetssjukdomar. Korta Arbetskadefakta. Nr 12. 1999. www.arbsky.se

Barefoot, J.C., Dahlstrom, W.G., Williams, R.B.Jr. Hostility, CHD incidence, and total mortality: A 25-year follow-up study of 255 physicians. Psychosomatic Medicine, 1983;45, 59-64.

Barefoot, J.C., Larsen, S., Von der Lieth, L., & Schroll, M. Hostility, incidence of acute myocardial infarction, and mortality in a sample of older Danish men and women. American Journal of Epidemiology, 5, 1995;477-484.

Bargellini A, Barbieri A, Rovesti S, Vivoli R, Roncaglia R, Borella P. Relation between immune variables and burnout in a sample of physicians. *Occup Environ Med* 2000;57:453-457.

Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: Molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998;94:557-572.

Beck AT et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.

Bennett AL, Chao CC, Hu S, Buchwald D, Fagioli LR, Schur PH, Peterson PK, Komaroff AL. Elevation of bioactive transforming growth factor-beta in serum from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 1997;2:160-166.

Buchwald D et al. Markers of inflammation and immune activation in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 1997;24:372-376

Buckingham JC. Glucocorticoids, role in stress. In: Fink G, editor. *Encyclopedia of Stress*. vol 2. New York: Academic Press; 2000; 261-269.

Carney RM et al. Insomnia and depression prior to myocardial infarction. *Psychosom Med*. 1990;52:603-609.

Chao CC, Janoff EN, Hu SX, Thomas K, Gallagher M, Tsang M, Peterson PK. Altered cytokine release in peripheral blood mononuclear cell cultures from patients with the chronic fatigue syndrome. *Cytokine* 1991;4:292-298.

Chikanza IC et al Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(11):1281-8.

Crofford LJ et al. Hypothalamic pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1583-92.

Denollet, J., Sys, S.U., & Brutsaert, D.L. Personality and mortality after myocardial infarction. *Psychosomatic Medicine*, 1995;(6):582-591.

Denollet, J., Sys, S.U., Stroobant, N., Rombouts, H., Gillebert, T.C. & Brutsaert, D.L. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet*, 1996;347: 417-421.

Demitrack MA et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(6):1224-34

Denollet J, Conraads VM et al. Cytokines and immune activation in systolic heart failure; the Type D personality. *Brain Behav Immun*. 2003;17(4):304-9.

Ekman R, Arnetz B (red). *Stress. Molekylerna- Individen – Organisationen- Samhället*. Liber 2002

Eriksson Ulla-Britt , Bengt Starrin, Staffan Janson. Utbränd och utmärglad. Studentlitteratur.2002

First M, Spitzer R et al. Sical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version. Arlington, VA: American Psychiatric Press, Inc;1997.

Freudenberger, H. J. Att inte räcka till. Utbrändhet – den nutida kvinnans dilemma. Bonniers Fakta 1986, Stockholm.

Glise Kristina, Åsa Björkman. Läkartidningen 2004. Volym 101 (13);1201-1206.

Grossi Giorgio, Aleksander Perski, Birgitta Evengård et al. Physiological correlates of burnout among women. Journal of Psychosomatic research. 2003 Oct;55(4):309-16.

Grossi Giorgio, Töres Theorell et al. Psychophysiological correlates of organizational change and threat of unemployment among police inspectors. Integrative physiological and behavioural science. 1999;(1),34:30-42.

Hallsten Lennart, Katalin Bellaagh, Klas Gustafsson. Utbränning i Sverige – en populationsstudie. Utbränning i Sverige – en populationsstudie. Arbetslivsinstitutet, Arbeta och Hälsa Nr 2002:6. (finns på nätet)

Hiroyuki N et al. Natural Killer (NK) cell activity and nk cell subsets in workers with a tendency of burnout. Journal of psychosomatic research. 1999; 46 (6):569-578

Jenkins, C.D., Rosenman, R.H., & Friedman, M. Development of an objective psychological test for the determination of coronary-prone behavior pattern in employed men. Journal of Chronic Diseases, 1967;20, 371-379.

Karasek RA, Theorell T. Healthy work. Stress productivity and the reconstruction of working life. New York: Basic Books; 1990

Larsson P, Bratt J, Harju A et al. Blockad av TNF-alfa. Läkartidningen. 2001;98:828-31

Leonard BE, Stress, depression and the immune system. Stress Medicine.2000;16:133-137.

Lerman Yehuda et al. Association between burnout at work and leukocyte adhesiveness/aggregation. Psychosomatic medicine. 1999;61:828-833

Lindmark Stina. Neurohormonella mekanismer vid utveckling av insulinresistens och typ 2-diabetes. Avhandling. Umeå Universitet. 2004.
<http://publications.uu.se/umu/theses/abstract.xsql?dbid=225>

Lavanco G. Burnout syndrome and type A behaviour in nurses and teachers in Sicily. Psychol Rep. 1997;81(2):523-8.

Ljung Thomas, Peter Friberg. Stressreaktionernas biologi. Läkartidningen nr 12. 2004. Volym 101. 1089-1094.

Luz C et al. Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production on healthy elderly people. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2003; (124):887-895

Maslach C. Leiter M. Sanningen om utbrändhet. Bokförlaget Natur och Kultur, Stockholm, 1999 s 32

Maslach C. Utbränd. En bok om omsorgens pris. Bokförlaget Natur och Kultur, Stockholm. 1986 s.22.

McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New England J Med* 1998;238:171-179.

McEwen BS. Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Ann NY Acad Sci* 1998;840:33-44.

Melamed, S., Ugarten, U., Shirom, A., Kahana, L., Lerman, Y., & Froom, P.. Chronic burnout, somatic arousal and elevated salivary cortisol levels. *Journal of Psychosomatic Research*. 1999;46(6): 591-598.

Melamed S, Kushnir, T, Shirom, A. Burnout and risk factors for cardiovascular diseases. *Behav Med* 1992;18:53-60.

Moch Shirra L, Vannessa R et al. Longitudinal changes in pituitary-adrenal hormones in south african women with burnout. *Endocrine*. 2003;21(3):267-272

Morgan, C. A., Cho, T., Hazlett, G., Coric, V., & Morgan, J. The impact of burnout on human physiology and on operational performance; a prospective study of soldiers enrolled in the combat diver qualification course. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 2002;75, 199-205.

Moss R et al. TNF alpha and chronic fatigue syndrome. *Journal of clinical immunology*. 1999;19(5)314-316.

Nakamura H, Nagase H, Yoshida M, Ogino K. Natural killer (NK) cell activity and NK cell subsets in workers with a tendency of burnout. *J Psychosom Res* 1999;6:569-578.

Ohlson Carl-Göran; Marie Söderfeldt et al. Stress markers in relation to job strain in human service organizations. *Psychother Psychosom* 2001;70:268-275

Patarca R. Cytokines and Chronic Fatigue Syndrome. *Ann NY Acad. Sci*. 2001 Mar:933;185-200

Perski Aleksander, Giorgio Grossi, Birgitta Evengård et al. Emotionell utmattning vanlig bland kvinnor I offentlig sektor. *Läkartidningen* 2002;99:2047-52.

Perski A. Ur balans. Bonniers förslag 2002

Perski A, Giorgio Grossi. Behandling av långtidssjukskrivna patienter med stressdiagnoser.: Resultat från en interventionsstudie. *Läkartidningen*. 2004 ;14: 1295-1298

RFV hemsida: http://www.rfv.se/press/pm/2004/pm_04_10.htm

Riksförsäkringsverket redovisar 2002:2. Lidvall Ulrik. Vad kostar olika sjukdomar – sjukpenningkostnaderna fördelade efter sjukskrivningsdiagnos. Finns endast på nätet www.rfv.se

Pruessner JC, Hellhammer et al. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med.* 1999;61(2):197-204.

Riksförsäkringsverket redovisar. Psykiska sjukdomar och stressrelaterade besvär , långvariga sjukskrivningar 1999-2003. Ulrik Lidwall 2004:8. (publiceras endast på nätet)

Rosmond Roland, Björntorp Per. Låg kortisolproduktion vid kronisk stress. *Läkartidningen*, 2000;97(38):4120-4124

Saghizadeh M. et al. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insuline resistance. 1996.15;97(4):1111-6

Salemi S et al. Detection of interleukin 1beta, IL-6, and tumour necrosis factor alpha in skin of patients with fibromyalgia. *The journal of rheumatology.* 2003;30:146-50.

Santell Bo. Stressrelaterad ohälsa hos kommunanställda kvinnor. Utvärdering av ett rehabiliteringsprogram. *Kommunhälsan, Eskilstuna, Uppsats* 2003.

Schaufeli W, Enzmann D. *The Burnout Companion to Study and Practice: A Critical Analysis.* 1998 Philadelphia: Taylor & Francis.

Schnorpfeil P, Noll A et al. Allostatic load and work conditions. *Social science & Medicine.* 2003;57:647-656

Shirom A. Burnout in work organisations. In: Cooper CL, Robertson I, editors. *International review of industrial and organizational psychology* New York: John Wiley and sons; 1989:. 25-48.

Shirom A, Westman M, Shamai O, Carel RS. The effects of work overload and burnout on cholesterol and triglyceride levels: the moderating effects of emotional reactivity among male and female employees. *J Occup Health Psychol* 1997;2:275-288

Shuck P. Glycated haemoglobin as a physiological measure of stress and its relation to some psychological stress indicators. *Behav Med* 1998;24:89-94.

Socialstyrelsen. *Utmattningsyndrom – stressrelaterad psykisk ohälsa* ISBN 91-7201-786-4.2003

Socialdepartementet. *Den svenskan sjukan II – regelverk och försäkringsmedicinska bedömning i åtta länder.* DS 2003:63, www.social.regeringen.se/propositionermm/ds/index.htm

Van Diest R. Subjective sleep characteristics as coronary risk factors, their association with Type A behavior and vital exhaustion. *J Psychosom Res.* 1990;34:415-426

Theorell T. Prolactin a hormone that mirrors passiveness in crisis situations. *Integrative Physiological and Behavioral Science*. 1992;27:32-38

Vetta F et al. Tumour Necrosis factor alpha and mood disorders in elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 7.2001;435-442.

Weiss, S. M. Review Panel. Coronary-prone behavior and coronary heart disease: A critical review. *Circulation*.1981; 63: 1199-1215. Williams, R.B. (1995). Somatic consequences of stress. In M.J. Friedman, D.S. Charney, & A.Y. Deutch (Eds.), *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress* (pp. 403-412). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Wirtz PH et al. Reduced glucocorticoid sensitivity of monocyte interleukin-6 production in male industrial employees who are vitally exhausted. *Psychosom Med.* 2003;65(4):672-8

Währborg Peter. Stress och den nya ohälsan. *Natur och Kultur*. 2002

Zachrisson O. Fibromyalgia Chronic Fatigue Syndrome. Aspects on biology, treatment, and symptom evaluation. Doctorial Thesis from Institutet of clinical Neuroscience, Göteborgs Universitet, 2002