

Att skilja mellan depression och utmattningssyndrom

»Hur ska en allmänläkare kunna ställa diagnosen depression när de skarpaste hjärnorna inom psykiatrin inte kunnat enas?« Den frågan har ställts. Några hållpunkter finns dock att luta sig mot.

MARIE ÅSBERG, professor emeritus i psykiatri, Stressrehab-FoU, Karolinska institutet, Danderyds sjukhus marie.asberg@ki.se

ÅKE NYGREN, professor emeritus i personskadeprevention,

Stressrehab-FoU, Karolinska institutet, Danderyds sjukhus
ANNA NAGER, med dr, specialist i allmänmedicin, forskare, Sophiahemmetts husläkarmottagning; CeFAM, Karolinska institutet; samtliga Stockholm

För några år sedan publicerades i Lancet en metaanalys av hur väl allmänläkare i 41 studier kunde diagnostisera depression bland mer än 50 000 primärvårdspatienter [1]. Det genomsnittliga resultatet var inte upplyftande, även om spridningen var stor. I genomsnitt kunde en motiverad allmänpraktiker korrekt diagnostisera ungefär hälften av fallen.

I den efterföljande diskussionen påpekades bla att detta inte nödvändigtvis innebar att allmänläkarnas diagnostik var dålig. Merparten av de deprimerade patienterna söker primärvården av andra skäl än att de är deprimerade, ofta för kroppsliga symtom som smärta och värk. Det kunde ju också vara så att den psykiatriska diagnostik som användes som referens inte var optimal. »Om de skarpaste hjärnorna i psykiatrin inte kan enas om hur depression ska diagnostiseras, varför skulle vi då förvänta oss att allmänläkaren skulle vara en pålitlig bedömare?« kommenterar Cole et al i en diskussion av problemen kring depressionernas klassifikation [2].

Definitionen – en långvarig stridsfråga

Hur depression bäst ska definieras och klassificeras har varit en stridsfråga i psykiatrin åtminstone under de senaste 50 åren [3]. Depression är ett av medicinens mer omfångsrika begrepp. Det har många gånger påpekats att det kan syfta på ett normalpsykologiskt tillstånd eller en begriplig reaktion på livets många svårigheter men att det också kan beteckna ett symtom på sjukdom, ett syndrom och en sjukdom i sin egen rätt. Med en så vid definition kan man förvänta sig att många människor någon gång i livet blir deprimerade, och det blir mindre förvånande att livstidsprevalensen i många länder närmar sig 15–20 procent [4, 5].

Om depression är ett lika mångtydigt begrepp som smärta, infektion, eller feber är det kanske inte heller förvånande att behandlingsresultaten inte är så enhetliga som man kunde hoppas. Det är visserligen mycket väl belagt att effekten av antidepressiv behandling, psykologisk eller farmakologisk, är signifikant bättre än av placebo [6], men den numeriska skillnaden är inte stor. Det har till och med ifrågasatts om inte förbättring av antidepressiv behandling i större utsträckning är en placeboeffekt eller ett resultat av ett naturligt förlopp än en terapieffekt [7, 8]. Dessutom är det regel snarare än undantag att andelen patienter som inte går i remission på depressionsbehandling ligger runt 40 procent [9].

För att lösa problemet med behandlingsresistens har man prövat många olika strategier, tex att förstärka effekten av antidepressiva läkemedel med olika typer av tilläggsmedicinering eller byta till medel med annan verkningsmekanism, oftast med föga övertygande effekt [10]. Men en bidragande förklaring till terapieresistensen kan vara att patienten i själva verket inte har någon egentlig depression. Under depressionsyndromet kan dölja sig tillstånd som skiljer sig från den egentliga depressionen med avseende på etiologi, patofysiologi och behandlingsbarhet.

Depression – komorbiditet eller komplikation?

För merparten av de mer långvariga psykiatriska sjukdomarna liksom för vissa kroniska somatiska tillstånd är det vanligt att de någon gång under förloppet kompliceras av depressionsymtom. De olika amerikanska psykiatriska klassifikationssystemen hanterar sådana komplikationer på olika sätt. DSM-III, tex, använder sig av ett hierarkiskt diagnosystem, där en diagnos högre upp i hierarkin har företräde framför en lägre. Om en patient tex uppfyller kriterierna för både schizofreni och depression, används diagnosen schizofreni eftersom schizofreni ligger högst i hierarkin. DSM-IV har tagit bort hierarkireglerna och använder sig i stället av begreppet samsjuklighet, komorbiditet [11]. Om en patient tex uppfyller kriterierna för såväl depression som alkoholberoende ställer man båda diagnoserna.

Ofta har man emellertid en välgrundad uppfattning om vilket tillstånd som kom först. Traditionellt har man använt begreppet sekundär depression när en patient med tex schizofreni, posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) eller någon annan psykisk åkomma någon gång under ett sjukdomsförlopp drabbas av en depression. Depressionen uppfattas då snarare som en komplikation till en grundsjukdom än som att patienten drabbats av två olika sjukdomar, som begreppet komorbiditet antyder [11]. Vid somatiska sjukdomar finns risken att depressionen förbises helt och hållet.

Våg av långtidssjukskrivningar gav ny diagnos

Under åren 1997–2003 upplevde Sverige en våg av långtidssjukskrivningar, som framför allt berodde på en ökning av antalet fall med lättare psykisk ohälsa. Den vanligaste diagnosen var depression, även om många av dessa patienter kallade sig själva »utbrända«, och menade att orsaken till deras sjukdom låg i en orimlig arbetsbörda.

»Utbrändhet« användes vid 1990-talets slut ibland som en sjukskrivningsdiagnos, trots att tillståndet i ICD-klassifikationen inordnas under rubriken Z73, Problem som har sam-

■ SAMMANFATTAT

Utmattningssyndrom kan kompliceras av sekundär depression, vilket kan skapa differentialdiagnostiska problem.

Utmattningssyndrom skiljer sig från egentlig depression med avseende på utlösande orsaker, symtombild, biokemi, förlopp och behandlingsbehov.

Till skillnad från egentlig depression är utmattningssyndrom

svårt att behandla men lätt att förebygga.

Differentialdiagnostiken är viktig såväl i prodromalfasen, för att undvika att patienten »går in i väggen«, som under rehabiliteringsfasen, för att undvika övermedicinering och för att uppmärksamma behovet av arbetslivsorienterad rehabilitering.

»Hur depression bäst ska definieras och klassificeras har varit en stridsfråga i psykiatrin åtminstone under de senaste 50 åren.«

band med svårigheter att kontrollera livssituationen, en typ av kod som inte ska användas för sjukdomsdiagnoser.

Under 1998–1999 genomförde vår forskargrupp en intervjustudie med 50 privatanställda tjänstemän, konsekutiva fall som sjukskrivits för någon av de psykiatriska diagnoserna depression, stress, ångest eller utbrändhet [12]. Vi kunde visa att depressionsdiagnosen i flertalet fall var formellt korrekt, såtillvida som mer än 80 procent av de sjuka vid någon tidpunkt uppfyllt forskningskriterierna för depression. Men vid tiden för undersökningen var den genomsnittliga depressionsgraden låg, dvs depressionssymtomen hade gått tillbaka, medan patienterna fortfarande var arbetsoförmögna. De huvudsakliga kvarstående symtomen var stark trötthet och kognitiva problem som minnes- och koncentrationssvårigheter.

Klassiska egentliga depressioner var ovanliga i gruppen. Vi behövde ett bra namn för tillståndet och fastnade då för ett begrepp som användes i europeisk psykiatri på 1960-talet [13], nämligen utmattningsdepression, en beteckning som snabbt nådde bred acceptans även bland de sjuka. Vi kunde också ha använt diagnosen neurasteni, en diagnos som lanserades på 1860-talet [14] och som under det tidiga 1900-talet beskrevs ha mycket likartad uppkomst och sjukdomsbild som utmattningsdepression [15]. Vissa internationella forskare [16] använder fortfarande begreppet neurasteni för att beteckna en liknande sjukdomsbild, medan andra har stannat för begreppet anpassningsstörning (adjustment disorder) [17].

Annan sjukdomsbild än vid typisk depression

Den sjukdomsbild vi mötte bland de långtidssjukskrivna skilde sig således från den vid typisk depression. Insjukandet var ofta akut, inte sällan med alarmerande kroppsliga symptom som yrsel, akut svårighet att orientera sig, högt blodtryck, hjärtklappning eller tryck över bröstet – symptom som ofta ledde till akut sjukhusvård på misstanken hjärtinfarkt eller stroke. Efter en snabb akututredning konstaterades att patienten inte var livshotande kroppsligt sjuk utan led av »stress« och skickades hem med uppmaningen att vila. Närmare efterforskning visade vanligen att tillståndet hade utvecklats under flera år av stress, som långt tidigare lett till symptom som sömnstörning och olika kroppsliga obehag, tex olika typer av smärttillstånd.

Under åren 2001–2003 arbetade en expertgrupp för Socialstyrelsens räkning med att ta fram en litteraturoversikt kring denna typ av stressrelaterad psykisk ohälsa. Gruppen föreslog att tillståndet borde kallas utmattningssyndrom och beskrev tentativa diagnoskriterier i boken »Utmattningssyndrom«, som kom ut på Socialstyrelsens förlag 2003. År 2005 accepterades diagnosen formellt och gavs ICD-10-koden F43.8. Tillståndet inrangeras således inte bland de affektiva sjukdomarna utan i stället tillsammans med anpassningsstörning och PTSD i gruppen Anpassningsstörningar och reaktioner på svår stress. Intressant nog tros den kommande DSM-5 hantera de stressutlösta psykiatriska tillstånden på liknande sätt och placera dem i en och samma grupp [18].

Sambandet mellan stress och psykisk ohälsa belades

Det har ibland ifrågasatts om det verkligen är meningsfullt att skilja utmattningssyndrom från egentlig depression. Den åsikten företräds bla i ett kapitel av Ingvar Lundberg et al i boken »Psykisk arbetsskada« [19] från 2008. I kapitlet, som

ofta citeras i försäkringssammanhang, hävdas också att sambandet mellan stressande arbetsfaktorer (som är den vanligaste orsaken till utmattningssyndrom) och psykisk ohälsa inte skulle vara tillräckligt belagt. Urvalet av studier i detta kapitel är emellertid begränsat och omfattar inte all den evidens som fanns tillgänglig när kapitlet publicerades [20].

Att vetenskapligt säkerställa ett orsakssamband mellan arbetsrelaterad stress och psykisk ohälsa förutsätter prospektiva studier, och det är först på senare år som sådana publicerats. Nu finns emellertid flera sådana, också från de skandinaviska länderna [21–24], och sambandet kan därmed anses vara väl belagt.

Är differentialdiagnostik meningsfull?

Om nu sambandet mellan arbetsrelaterad stress och psykisk ohälsa är säkerställt, vad finns det för belägg för att stressen ger upphov till en sjukdomsbild som är skild från depression? Symtombild och förlopp är viktiga skillnader, men för att differentialdiagnostiken ska ha mer än ett teoretiskt intresse måste den vara viktig för behandlingsval och prognos. Kan man dessutom påvisa skillnader i patofysiologin har man nått långt på vägen till en meningsfull differentialdiagnos.

Finns det då någon skillnad i behandlingresultat vid de båda tillstånden? Det går inte med säkerhet att svara på den frågan i dag, men det finns ett antal indicier för att sedvanlig antidepressiv behandling inte fungerar lika bra vid stressrelaterad ohälsa som vid egentlig depression.

Nyligen har vi t ex följt upp långtidssjukskrivna som fått ersättning från AFA Försäkring på grund av lättare psykisk ohälsa (depression, ångest, stressrelaterad ohälsa). Sjukskrivningen hade påbörjats 1999, och år 2001 besvarade patienterna en enkät om sitt sjukdomstillstånd och om vilken behandling de fått. Hypotesen var att en lång sjukskrivningsperiod kunde bero på utebliven antidepressiv behandling. Tvärtom mot vad vi förväntat visade det sig att sedvanlig antidepressiv behandling (psykoterapi, men framför allt medicinering) var förenad med signifikant sämre resultat vad avser fortsatt sjukskrivning och pensionering [25]. Eftersom vi vet att antidepressiv behandling har säkerställd effekt vid depression skulle resultatet kunna tolkas så att det finns en stor undergrupp bland de sjukskrivna som inte har depression, utan en annan åkomma (stressrelaterad?) som svarar för den negativa effekten. Det finns naturligtvis också andra tolkningsmöjligheter.

Det finns mycket få randomiserade, kontrollerade studier av behandling av stressrelaterad psykisk ohälsa och utmattningssyndrom, och de få som finns ger inga konklusiva resultat [26]. Av stort intresse är dock en holländsk studie [27] som använder återgång i arbete som effektmått och som visar att kognitiv beteendeterapi saknade effekt jämfört med kontroller, medan arbetsrelaterad rehabilitering förkortade sjukskrivningstiden signifikant.

Den mest övertygande skillnaden är biologisk

Den mest övertygande skillnaden hittills mellan egentlig depression och utmattningssyndrom ligger dock i det biologiska stresssystemet. Det finns många klara belägg för att stressystemet vid egentlig depression har ökad känslighet, vilket bla visar sig i förhöjda kortisolnivåer i olika kroppsvätskor och i minskad förmåga att trycka ned kortisolinsöndringen efter

»... det finns ett antal indicier för att sedvanlig antidepressiv behandling inte fungerar lika bra vid stressrelaterad ohälsa som vid egentlig depression.«

»Till skillnad från egentlig depression är utmattningssyndrom svårt att behandla men lätt att förebygga.«

dexametasonstillförsel. Ett av de säkraste testen av stresssystemets känslighet är dexametason/CRH-testet, som visar att såväl deprimerade patienter som deras förstegradssläktingar har ökad känslighet, med ökad frisättning av kortisol och adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) efter förbehandling med dexametason och stimulering med kortikotropinfrisättande hormon (CRH) [28]. Vid utmattningssyndrom finns tvärtom belägg för nedsatt känslighet i stresssystemet [29, 30]. Vi har visat att denna nedsatta känslighet tycks vara permanent, eller åtminstone bestå under sju år, oavsett om patienterna tillfrisknat eller inte [31, 32]. Vi vet ännu inte om denna nedsatta känslighet är genetisk och utgör en sårbarhetsfaktor för utmattningssyndromet eller om den är förvärvad, kanske under tidig barndom.

Det finns också en del andra patofysiologiska skillnader mellan egentlig depression och utmattningssyndrom. Hjärnaktiveringsmönstret förefaller vara ett annat [33, 34] liksom typen av sömnstörning [35]. Vid utmattningssyndrom finns också kraftiga förhöjningar av de cellulära tillväxtfaktorerna VEGF och EGF [36], ett oväntat fynd som nyligen reproducerats [egna opubl data]. Det är dock ännu inte känt om denna störning är specifik för utmattningssyndrom eller också förekommer vid andra stressrelaterade tillstånd.

Sjukdomsförloppen visar största skillnaden

Den största kliniska skillnaden mellan egentlig depression och utmattningssyndrom ligger dock i de olika förloppen. Egentlig depression är en typisk episodisk sjukdom, där den enskilda episoden kan förkortas avsevärt med behandling men där risken för återfall är mycket stor.

Den typiska utmattningssyndromet föregås i allmänhet av en prodromalfas som kan pågå i flera år med fluktuerande symtom. I detta skede är symtomen identifierbara med intervju eller skattningsskalor som KEDS (Karolinska Exhaustion Disorder Scale) [32] och sannolikt fullt reversibla med stress-

reduktion. Det andra skedet av utmattningssyndromet är en akutfas med ofta dramatiska symtom, som vanligen klingar av inom några veckor för att ersättas av en återhämtningsfas, som kan pågå i många år. De kontrollerade behandlingsstudier som gjorts av olika rehabiliteringsmodeller under återhämtningsfasen har ännu inte givit några övertygande belägg för att någon speciell metod skulle vara bättre än någon annan, med ett undantag: behandlingar som inkluderar arbetsplatsen förefaller ge bättre resultat.

Till skillnad från egentlig depression är utmattningssyndrom svårt att behandla men lätt att förebygga. Differentialdiagnosen är viktig såväl i prodromalfasen, för att undvika att patienten »går in i väggen«, som under rehabiliteringsfasen för att undvika övermedicinering och hjälpa patienten att återfå funktion och arbetsförmåga.

Slutsats

Hur depressioner bäst ska avgränsas och definieras har varit en stridsfråga inom psykiatrin under åtminstone ett halvsekel. De diagnossystem som för närvarande används i forskningssammanhang ger en mycket bred definition av begreppet depression, och många av de depressionstillstånd som uppfyller forskningskriterierna är i själva verket sekundära till somatiska eller andra psykiatriska sjukdomar. En viktig orsak till sekundära depressionssymtom är utmattningssyndromet.

Utmattningssyndromet skiljer sig från depression med avseende på symtombild. Vid utmattningssyndrom ses kvarstående stresskänslighet, uttrötthet och kognitiva problem när depressionssymtomen vikit. Det karakteristiska förloppet vid en depression är episodiskt, med god remission mellan episoderna för egentlig depression. Vid utmattningssyndrom ses typiskt långvariga prodromalsymtom, ofta akut försämring och tendens till kronisering. Patofysiologin, framför allt vad beträffar stresshormonaxelns känslighet, skiljer sig mellan tillstånden. Slutligen är effekten av traditionell antidepressiv behandling osäker vid utmattningssyndrom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

LÄS MER Fullständig referenslista Läkartidningen.se

REFERENSER

- Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;374(9690):609-19.
- Cole J, McGuffin P, Farmer AE. The classification of depression: are we still confused? *Br J Psychiatry*. 2008;192(2):83-5.
- Maj M. »Psychiatric comorbidity«: an artefact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatry*. 2005; 186:182-4.
- Strain JJ, Friedman MJ. Considering adjustment disorders as stress response syndromes for DSM-5. *Depress Anxiety*. 2011;28(9):818-23.
- Lundberg I, Allebeck P, Westerholm P, et al. Psykosociala arbetsvillkor som orsak till depressions- och ångesttillstånd: En systematisk litteraturoversikt med relevans för arbetsskadebedömning. In: Westerholm P, editor. *Psykisk arbetsskada*. Göteborg; 2008. p. 24-41.
- Tennant C. Work-related stress and depressive disorders. *J Psychosom Res*. 2001;51(5):697-704.
- Kivimäki M, Virtanen M, Vartiainen M, et al. Workplace bullying and the risk of cardiovascular disease and depression. *Occup Environ Med*. 2003;60(10):779-83.
- Stoetzer U, Ahlberg G, Johansson G, et al. Problematic interpersonal relationships at work and depression: a Swedish prospective cohort study. *J Occup Health*. 2009;51(2): 144-51.
- Lahelma E, Lallukka T, Laaksonen M, et al. Workplace bullying and common mental disorders: a follow-up study. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(6):e3.
- Rugulies R, Madsen IE, Hjarsbech PU, et al. Bullying at work and onset of a major depressive episode among Danish female eldercare workers. *Scand J Work Environ Health*. 2012;38(3):218-27.
- Bryngelson A, Mittendorfer Rutz E, Jensen I, et al. Self-reported treatment, workplace-oriented rehabilitation and change of occupation on subsequent sickness absence and disability pension among employees long-term sick-listed for psychiatric disorders: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2012;2:e001704.
- Nygren Å, Ljunghall B, Bernspång B, et al. Rehabiliteringsrådets slutbetänkande. Stockholm: SOU; 2011.
- Blonk RW, Brenninkmeijer V, Lagerveld SE, Houtman IL. Return to work: a comparison of two cognitive behavioural interventions in cases of work-related psychological complaints among the self-employed. *Work Stress*. 2006;20(2):129-44.
- Rydmark I, Wahlberg K, Ghatan P, et al. Neuroendocrine, cognitive and structural imaging characteristics of women on long-term sick-leave with job stress-induced depression. *Biol Psychiatry*. 2006;60: 867-73.
- Wahlberg K, Rydmark I, Ghatan P, et al. Suppressed neuroendocrine stress response in women on job-stress related long-term sick-leave: a stable trait marker suggestive of pre-existing vulnerability. *Biol Psychiatry*. 2009;65:742-7.
- Wahlberg K. Stress reactivity, cognitive functioning and hippocampal morphology in exhaustion disorder, and development of a self-rating scale for exhaustion disorder, KEDS. Stockholm: Karolinska institutet; 2012.
- Jovanovic H, Perski A, Berglund H, et al. Chronic stress is linked to 5-HT_{1A} receptor changes and functional disintegration of the limbic networks. *Neuroimage*. 2011;55(3):1178-88.
- Sandström A, Sall R, Peterson J, et al. Brain activation patterns in major depressive disorder and work stress-related long-term sick leave among Swedish females. *Stress*. 2012;15(5):503-13.
- Ekstedt M, Söderström M, Åkerstedt T, et al. Disturbed sleep and fatigue in occupational burnout. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32(2):121-31.
- Åsberg M, Nygren Å, Leopardi R, et al. Novel biochemical markers of psychosocial stress in women. *PLoS One*. 2009;4(1):e3590.