

Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

Slutrapport 31 Maj 2024

Karin Jensen

Maria Lalouni

Filip Gedin

William H. Thompson

Anna Andreasson

Emelie Thern



**Karolinska
Institutet**

Sammanfattning

Långvarig smärta och psykisk ohälsa är stora samhällsutmaningar som orsakar betydande lidande för individer och stora kostnader för samhället. Trots detta finns det inget sätt att predicera vem som kommer att utveckla dessa tillstånd. Den senaste utvecklingen inom Artificiell Intelligens (AI) och maskininlärning erbjuder nya möjligheter att analysera stora dataset och göra prediktioner, vilket detta projekt har utnyttjat. Projektet är ett samarbete mellan forskare inom epidemiologi, smärta, psykiatri och beräkningsvetenskap. Syftet var att undersöka om faktorer vid tiden för mönstring kunde predicera smärta eller psykisk ohälsa senare i livet, med målet att identifiera riskprofiler som kan komma att styra förebyggande insatser.

Projektet använder data från värnpliktskohorten, som innehåller information om 49 132 svenska män som mönstrade inför allmän värnplikt 1969-70. Baslinjedata består av 103 variabler som inkluderar kognitiv och fysisk kapacitet, psykisk och somatisk hälsa, levnadsvanor och sociala faktorer. Uppföljning har gjorts via nationella register för hälsa, utbildning, yrke, arbetslöshet och sjukskrivning. Information om männens föräldrar har också inkluderats för att få en socioekonomisk bakgrund.

Av individerna i vår analys hade 28.7% utvecklat smärtproblem. Det fanns signifikanta topografiska skillnader mellan smärtnätverket och nätverket för hela populationen. Bland de 103 variablerna hade 17 ett signifikant p-värde och tre variabler förblev signifikanta efter korrigerig för multipla jämförelser. En analys av klustringskoefficienten visade att psykologiska och emotionella faktorer var starkt kopplade till smärtnätverket. Faktorer som konsumtion av alkohol och rökning visade också betydelse för utvecklingen av smärta, vilket pekar på vikten av att främja hälsosamma levnadsvanor tidigt i livet.

Projektet "Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register" som finansierats av Länsförsäkringars Forskningsfond har bidragit till att hitta psykologiska riskfaktorer bland unga män som senare drabbas av smärtproblematik. Våra resultat gör att vi förespråkar en särskild hänsyn till dessa riskfaktorer hos individer med ärftlighet för långvarig smärta, och att arbeta aktivt med att minska riskfaktorerna vid fysiska skador eller kirurgiska ingrepp.

Framtida studier bör undersöka olikheter i sjukskrivning kopplat till dessa diagnoser och vilka faktorer som predicerar långvarig sjukskrivning, för att minska samhällets kostnader för sjukskrivning.



Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

Innehållsförteckning

Introduktion	4
Bakgrund och syfte	4
Omfattning	4
Metod	5
Datakällor	5
Värnpliktskohorten – datakälla för symtomnätverk.....	5
Registerdata för utfall	5
Konstruktion av nätverket	5
Samplestorlek och statistisk inferens.....	5
Nätverksanalys och visualisering.....	6
Resultat.....	6
Diskussion.....	9
Slutsatser och rekommendationer	10
Referenser	11
Bilagor.....	12

Introduktion

Bakgrund och syfte

Långvarig smärta och psykisk ohälsa utgör en av vår tids stora samhällsutmaningar och innebär betydande lidande för de individer som drabbas, samt enorma kostnader för samhället. Den senaste beräkningen som gjordes år 2006 av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) visade att den årliga kostnaden för långvarig smärta uppgick till 7,5 miljarder kronor i direkta vårdkostnader och 80 miljarder kronor i indirekta kostnader (SBU, 2006). I dagens penningvärde skulle det motsvara 112,5 miljarder kronor. Samhällets kostnader för psykisk ohälsa beräknades år 2019 i en rapport från Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi till 139 miljarder kronor per år (Hjalte et al., 2019). Psykisk ohälsa står för 24% av de totala samhällskostnaderna som kopplas till sjukdomar (Hjalte et al., 2019). Det finns en betydande samsjuklighet mellan smärta och psykisk ohälsa och även negativa synergieffekter som sannolikt vidmakthåller och förvärrar symptomen.

Idag finns inget sätt att predicera vem som kommer att utveckla långvarig smärta eller psykisk ohälsa. Den senaste tidens utveckling av Artificiell Intelligens (AI) och maskininlärning har gett forskare nya möjligheter att analysera stora dataset och göra prediktioner genom effektiva beräkningsverktyg, vilket detta projekt har dragit nytta av.

Vårt forskningsprogram kring prediktion av smärta och psykisk ohälsa startade som ett samarbete mellan forskare i epidemiologi, smärta, psykiatri och beräkningsvetenskap. Denna slutrapport beskriver resultaten av vårt första projekt, finansierat och genomfört i samarbete med Länsförsäkringars forskningsfond. Inom projektet har vi tillgång till data från mönstringen inför allmän värnplikt runt 1969, när individerna var i sena tonåren, och livslång uppföljning av hälsodata. Syftet med projektet var att undersöka huruvida faktorer vid tiden för mönstring kunde predicera smärta eller psykisk ohälsa senare i livet. Målet var att generera kunskap om riskprofiler som kan användas för att styra förebyggande insatser för individer med sårbarhet för långvarig smärta och/eller psykisk ohälsa.

Omfattning

Rapporten beskriver de analyser och metoder som har använts, vilka resultat som har uppnåtts och hur dessa kan tolkas. Det första manuskriptet bifogas som bilaga (Thompson et al., *in submission*).

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

Metod

Datakällor

Värnpliktskohorten – datakälla för symtomnätverk vid baslinjen

Värnpliktskohorten är ett unikt dataset som innehåller information om samtliga svenska män (49 132 individer) som mönstrade inför sin allmänna värnplikt år 1969–70 (födda år 1949–1951). Mönstringen, som vid denna tid omfattade alla män i 18–19-års åldern, utgjordes av ett flertal tester med mål att matcha individer med olika typer av värnpliktsutbildningar (eller frisedel). Central information från dessa undersökningar är kognitiv och fysisk kapacitet, psykisk och somatisk hälsa, längd, vikt, syn, hörsel, personlighetsfaktorer, samt levnadsvanor (alkohol, rökning, droger). Förutom intelligenstag, screenades samtliga individer för psykiska symptom (genom enkät, självrapporterad sjukdomshistoria, läkarundersökning, samt intervju med psykolog) och i vissa fall undersöktes individerna av en psykiater. Information kring trångboddhet samt om man har varit i kontakt med polis och barnavårdsnämnden (nuvarande socialtjänsten) finns också tillgängligt. Datasetet bestod ursprungligen av 406 variabler från mönstringstillfället som vi reducerade till 103 variabler. Variabler som inte ansågs vara relevanta för våra prediktiva modeller (t.ex. personnummer eller astigmatism), med stor andel saknade värden, eller som hade mycket liknande information som andra variabler, togs bort innan några analyser gjordes.

Registerdata för hälsoutfall

Individerna i Värnpliktskohorten har efter sin mönstring (baslinjen) följts upp i ett flertal nationella register för att få longitudinell information om hälsoutfall. Data har inhämtats från Socialstyrelsens patientregister för slutenvård och öppenvård, samt dödsorsaksregistret. Från Statistiska Centralbyrån (SCB) och deras LISA-register har information kring utbildning, yrke, arbetslöshet och sjukrivning hämtas. Information kring männens föräldrars utbildning, yrke och hälsa har inkluderats för att få mer information om sociala och socioekonomiska faktorer i barndomen. Från Försäkringskassan har information hämtats om sjukskrivning och förtidspension/sjukbidrag med information om diagnoser.

Symptomnätverk vid baslinjen

Våra symptomnätverk skapades enligt metoder som utvecklats inom psykiatrisk forskning under de senaste åren (Epskamp & Fried 2018). För att beräkna nätverkets kopplingar ("edges") användes icke-parametriska korrelationer. Olika typer av korrelationstester användes på grund av att variablerna innehöll data av olika karaktär (binär, ordinal och kontinuerlig).

Samplestorlek och statistisk inferens

För att avgöra om individer som fått en smärt- eller psykiatrisk diagnos skiljde sig från resten av befolkningen vid baslinjemätningen, och hur många personer med

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

smärta (artikel 1) eller psykisk ohälsa (artikel 2) som behövdes för att påvisa en sådan skillnad, skapade vi slumpmässiga grupper med varierande storlek (100, 500, 1000, 3000, 5000, 7000, 9000) för analys, både för de med diagnos och de utan diagnos. Genom att jämföra euklidiskt avstånd och global styrka (summan av alla edges) gav dessa mått en indikation om hur många försökspersoner med diagnos som behövdes för att hitta skillnader mellan dessa jämfört med slumpmässigt sammansatta grupper.

Nätverksanalys och visualisering

För att beräkna betydelsen av variablerna i nätverket användes utfallsmåtten strength, eigenvector centrality, och klusterkoefficient. För visualisering av nätverken användes Fruchterman Reingolds algoritm. Louvain community-detektion användes för att dela upp nätverket i kluster av variabler som var starkt kopplade till varandra. Analyserna genomfördes i Python med NetworkX.

För att undersöka säkerheten av de statistiska testerna användes icke-parametrisk bootstrapping. Ett alfavärde av $P < .05$ sattes för statistisk signifikans. Korrigering av multipla jämförelser gjordes för alla våra statistiska tester. För att beräkna skillnader mellan individer med och utan diagnos vid baslinjen genererades 10 000 permutationer med bibehållna gruppstorlekar. Gruppen med friska individer subtraherades från gruppen där individerna senare utvecklade antingen en smärtdiagnos eller psykisk ohälsa för jämförande analys.

Resultat

Här summeras resultaten för artikel 1 som undersökte symtomnätverk vid baslinjen hos de unga män som senare under livet fått en smärtdiagnos.

I studien undersöktes baslinjevariablerna hos 32 913 individer och av dessa hade 9459 individer (28.7%) fått diagnosen långvarig smärta under uppföljningstiden. Totalt var 103 variabler från baslinjen med i nätverksanalyserna.

Smärtnätverk

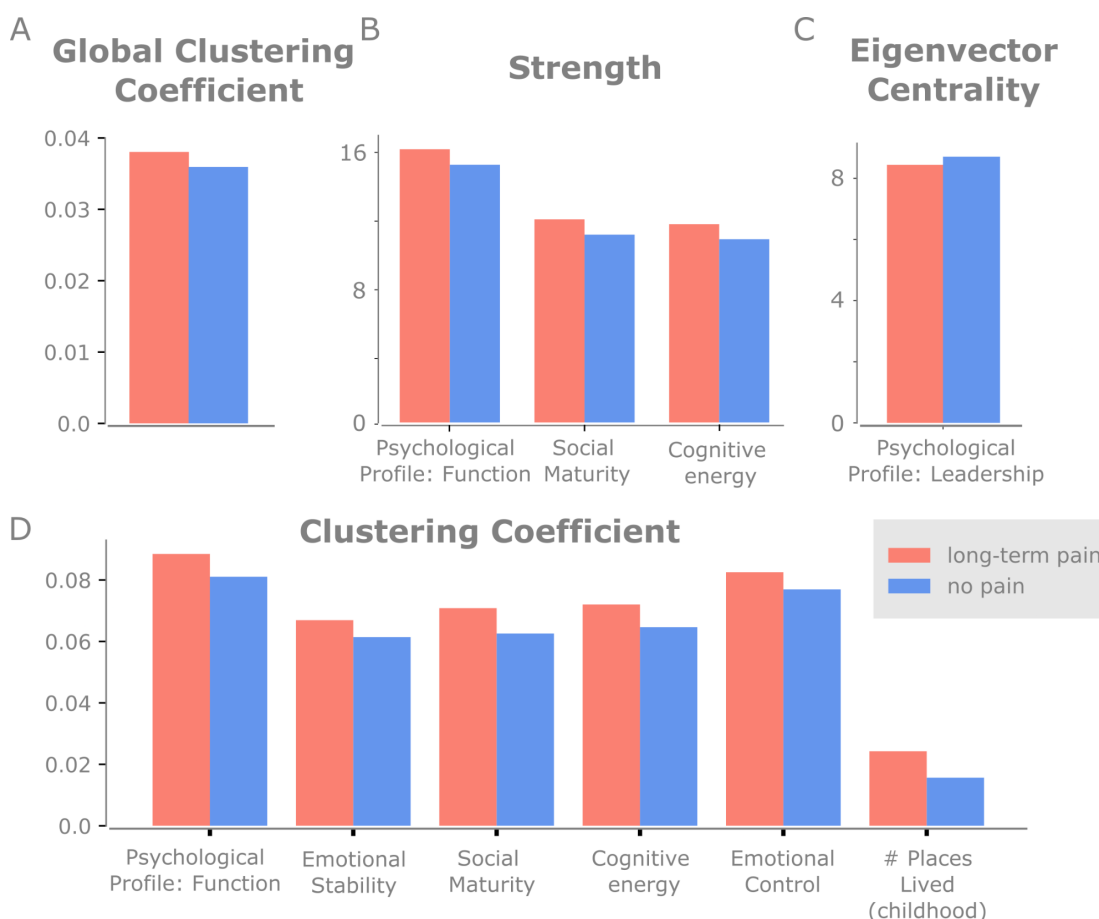
Skillnaden i euklidiskt avstånd (EDD) mellan *smärtnätverket* och nätverket för hela populationen var signifikant (EDD=0,96, $P=.0001$, 95% CI =[0,84- 0,91]). Den globala klustringskoefficienten (GCC) var signifikant högre för *smärtnätverket* än för nätverket för hela populationen (GCC-skillnad = 0,0021, $P=.031$, 95% CI = [-0,0020, 0,0019]), vilket sammantaget indikerar topografiska skillnader mellan nätverken vid baslinjen (**Figur 1A**).

En gruppjämförelse av enskilda variabler vid baslinjen visade att av alla 103 variabler hade 17 (16,5 %) ett p-värde under $P=.05$ (tvåsidigt) och efter korrigering för multipla jämförelser fanns tre signifikanta skillnader där styrkan var högre för *smärtnätverket* (**Figur 1B**). För eigenvector centrality överlevde endast

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

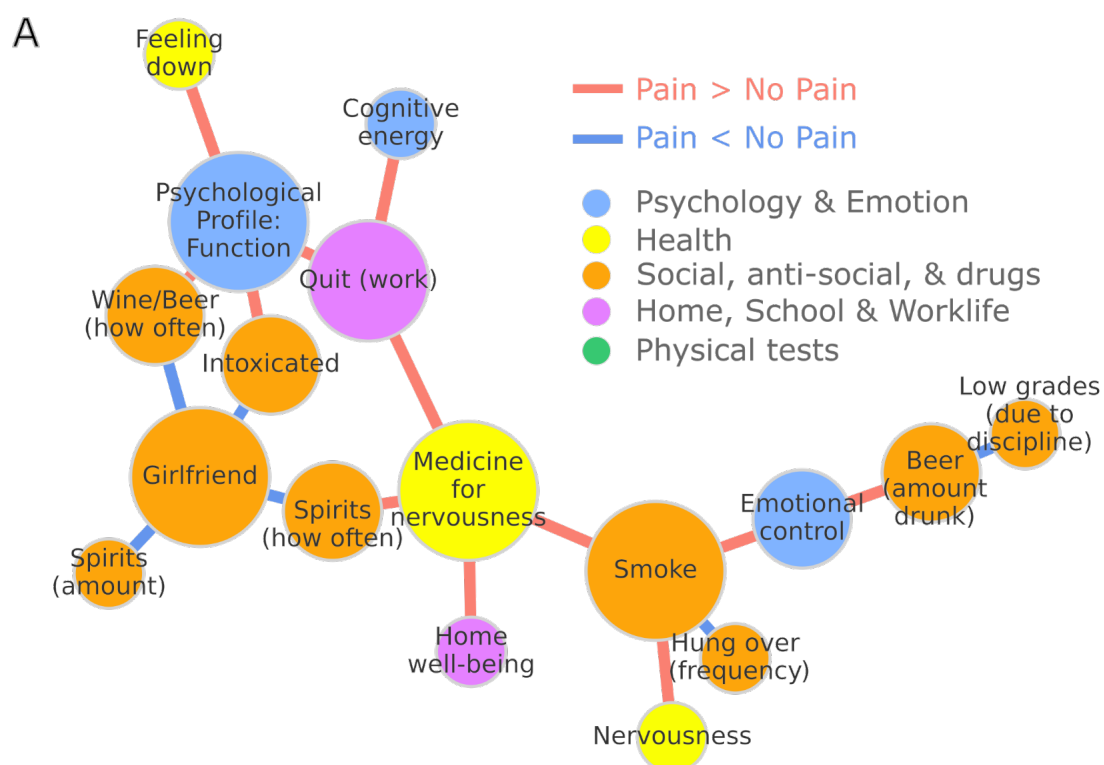
2 noder (3,8%) vid den initiala signifikansnivån $P < .05$ och efter FDR-korrigerings var en nod signifikant (psykologisk profil: ledarskap) med en större centralitet i nätverket (**Figur 1C**).

En analys av klustringskoefficienten (CC) visade att 24 av 103 noder (22,3%) var signifikanta vid ett tvåsidigt p-värde under 0,05 (se tilläggstabell 1). Totalt 6 noder hade signifikanta skillnader i sin lokala klustringskoefficient (**Figur 1D**) mellan grupper, eftersom dessa noder hade mer sammansvetsade kopplingar i *smärtnätverket*. Dessa inkluderade psykologiska (psykologisk funktion, social mognad, mental energi), emotionella (emotionell stabilitet, emotionell kontroll) och sociala variabler (antal platser man bott som barn).



Figur 1. **A)** Den *globala klustringskoefficienten* visar skillnaden mellan smärtnätverket och individer utan långvarig smärta på global nivå. På följande mått finns skillnader på nodnivå för angivna variabler: **B) Strength**, **C) Eigenvektor-centralitet**, **D) Klustringskoefficient**. Thompson et al., *in submission*.

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register



Figur 2. Smärtnätverket visar kopplingen mellan variabler (noder) vid baslinjen som skiljer personer som utvecklar smärtdiagnos senare i livet. Rött indikerar att en koppling är starkare för smärtgruppen, blått innebär att kopplingen är större för individer utan smärta.

Diskussion

Resultaten i den här rapporten representerar vårt första arbete med syfte att predicera uppkomsten av långvarig smärta och psykisk ohälsa. Värnpliktskohorten utgör ett unikt dataset på grund av att det möjliggör prospektiva analyser med prediktion av smärta och psykisk ohälsa. Datasetet är således framåtblickande och innehåller ett stort antal individer som undersökts med detaljerade hälsoparametrar i ung ålder, inklusive enkätfrågor om uppväxten och den aktuella livssituationen, fysiologiska tester, psykologbedömning och läkarundersökning. Vi har visat att bredden av variabler vid baslinjen, när de unga männen mönstrar, möjliggör prediktion och analys av riskfaktorer.

Våra resultat visar att en del faktorer som redan i sena tonåren skiljer sig mellan de som utvecklar långvarig smärta och de som inte gör det. Genom att använda nätverksanalys har vi kunnat få fram riskvariabler och visualisera dem i ett grafiskt smärtnätverk. Påfallande många av variablerna i smärtnätverket är psykologiska faktorer (psykologisk profil – funktion, emotionell kontroll, och kognitiv energi). Det ger en indikation om att det framför allt inte är fysiska variabler som predicerar framtida smärtproblematik och att det kan vara viktigt att stärka individens psykologiska mående för att förebygga framtida funktionsnedsättning hos den som drabbas av smärta. Det kan exempelvis handla om att erbjuda kognitiv beteendeterapi i situationer där det finns en ökad risk för långvarig smärta (exempelvis vid skada eller i samband med kirurgiska ingrepp).

Resultaten av nätverksanalysen visar även betydelsen av sociala och antisociala riskfaktorer, framför allt relaterade till konsumtion av alkohol och rökning. Dessa resultat visar på vikten att minska riskbruk och att stärka mer hälsosamma levnadsvanor. Inte bara för att förebygga beroendesjukdomar utan även för prevention av långvarig smärta. Sådant förebyggande arbete kan med fördel ske innan individerna når åldern för mönstring. Glädjande nog har både rökning (Raninen et al., 2023) och alkoholkonsumtionen (Kraus et al., 2024) minskat bland ungdomar under senare år och alkoholdebuten har senarelagts. Det är dock viktigt att fortsätta följa denna utveckling på samhällsnivå och stävja eventuella trender som visar på ökad konsumtion av alkohol och tobak.

I det aktuella projektet har vi kunnat visa hur en bredd av faktorer tillsammans utgör en riskprofil för smärta och psykisk ohälsa. Framtida studier bör fokusera på olikheter i sjukskrivning kopplat till dessa diagnoser, och vilka faktorer som predicerar långvarig sjukskrivning. På det sättet hoppas vi generera kunskaper om hur samhällets kostnader för sjukskrivning kan minskas.

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

Slutsatser och rekommendationer

Eftersom psykologiska riskfaktorer är framträdande i symtomnätverket för unga män som senare i livet drabbas av smärtproblematik, rekommenderas det att ta hänsyn till och arbeta med att minska sådana faktorer hos individer med ökad risk för långvarig smärta. Detta kan vara särskilt viktigt vid exempelvis fysiska skador eller i samband med kirurgiska ingrepp.

Det är också viktigt att screena för psykologiska riskfaktorer hos individer som söker vård för smärtrelaterade tillstånd och erbjuda behandling där psykologiska variabler adresseras.

Eftersom variabler relaterade till alkoholkonsumtion och rökning också har visat sig vara kopplade till framtida smärtproblematik, bör förebyggande arbete riktas mot att bibehålla den minskning av alkoholkonsumtion och rökning som har observerats bland ungdomar i Sverige under senare år.

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

Referenser

Epskamp S, Fried EI. A tutorial on regularized partial correlation networks. *Psychol Methods*. 2018;23(4):617-634.

Hjalte F, Gralén K, Persson U. Samhällets kostnader för sjukdomar år 2017. IHE Rapport 2019:6. IHE: Lund.

Kraus, L., Loy, J. K., Olderbak, S., Trollidal, B., Ramstedt, M., Svensson, J., & Törrönen, J. (2024). Does the decline in Swedish adolescent drinking persist into early adulthood?. *Addiction (Abingdon, England)*, 119(2), 259–267.

Raninen J, Gripe I, Zetterqvist M, Ramstedt M. Trends in Tobacco Use among 9th Graders in Sweden, 1991-2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 25;20(7):5262.

SBU. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006.

Thompson W H, Thern E, Gedin F, Andreasson A, Jensen K B*, Lalouni M*. Early signs of long-term pain: prospective network profiles from late adolescence and lifelong follow-up. Submitted manuscript, 2024.

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

Bilagor

Bilaga 1.

Early signs of long-term pain: prospective network profiles from late adolescence and lifelong follow-up

William Hedley Thompson^{1,2,3}, Emelie Thern⁴, Filip Gedin², Anna Andreasson^{2,3}, Karin B. Jensen^{*2}, Maria Lalouni^{*2}

1. Department of Applied Information Technology, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden
2. Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
3. Department of Psychology, Stockholm University, Stockholm, Sweden
4. Institute of Environmental Medicine, Unit of Occupational Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Introduction

Long-term pain and mental health problems represent by far the largest share of health problems today.² Long-term pain is a common health problem that causes disability in patients of all ages, leading to substantial suffering and an enormous economic burden, and loss of productivity in working-age groups [5]. At any given time point, more than 20% of the population suffer from long-term pain [28]. The treatment options are scarce, as traditional analgesics are generally not effective in long-term pain [12]. To avoid chronicity, identifying those with high risk is essential to provide preventive care and decrease pain incidence [26]. Today, there are no clear demographics, or clinical tests, that predict who is going to develop long-term pain, although previous attempts have been made to predict future severity of pain in already affected patients [1; 2].

Epidemiological studies have provided important information about the relationship between sociodemographic factors and pain [4; 7; 10] and there is a high overlap between long-term pain and psychiatric conditions, such as depression [6; 11; 22]. Typically, female gender and high age are factors associated with long-term pain [13; 16]. Yet, more detailed prospective information about the development of long-term pain is scarce. In a large community-based survey study carried out in Norway, lifestyle and psychosocial risk factors were emphasised as possible risk factors [21]. Finding early determinants of long-term pain, especially those that can be intervened upon, will be crucial for successful prevention and intervention.

Recent advancements in health sciences advocate symptom network approaches (Borsboom & Cramer, 2013; Isvoranu et al., 2021; Lunansky et al., 2021; Suh et al., 2021) to explore the dynamic interplay of biological, psychological, and social factors in chronic illness. Network approaches, including symptoms, demographic and psychosocial variables, have recently been applied to study fibromyalgia (Valera-Calero et al., 2022; Varol et al., 2023) and depressive and sleep-related nodes in symptom networks have been related to pain severity (Gómez Penedo et al., 2020). Networks analyses serve as a viable alternative to holistic approaches that often lack precision and rigour, but a prospective perspective is missing. Here, we performed a network-based analysis on prospective data that allowed inclusion of a wide array of baseline factors to determine risk factors for the development of long-term pain. In 1969 and 1970, 49 132 late adolescents (18-19 year olds) were rigorously assessed for physical, psychological and social variables as they underwent military conscription in Sweden (Ludvigsson et al., 2022), and then followed-up in high-quality national registries to sample their health data from adolescence until

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

today relating to whether they have received a long-term pain diagnosis. Here, in a sample of 32 913 of this dataset, we present the initial results from our prospective network analyses of these individuals, with a unique life-long perspective. All individuals who developed a long-term pain condition were identified (“Pain”) and compared to those who did not (“No Pain”).

Results

The General population network of the Swedish national conscription dataset

Based on a sample of 32 913 participants, and 103 different variables at baseline, a network based on all members of this sample was first generated, including both “Pain” and “No Pain” individuals (see Figure 1). This general network illustrates how the variables covary and reveals emerging data communities that cluster into psychological (e.g. emotional control), health-related (e.g. sleeping problems), social and anti-social (e.g. amount of alcohol consumed), school/work-life (e.g. home well-being), and physical tests outcomes (e.g. systolic blood pressure). The node with the highest strength in total was the Psychological profile: function, which reflects an evaluation by a psychologist during the conscription interview. Psychological profile: function was originally assessed to separate individuals deemed suitable to be soldiers from those less suitable for this role.

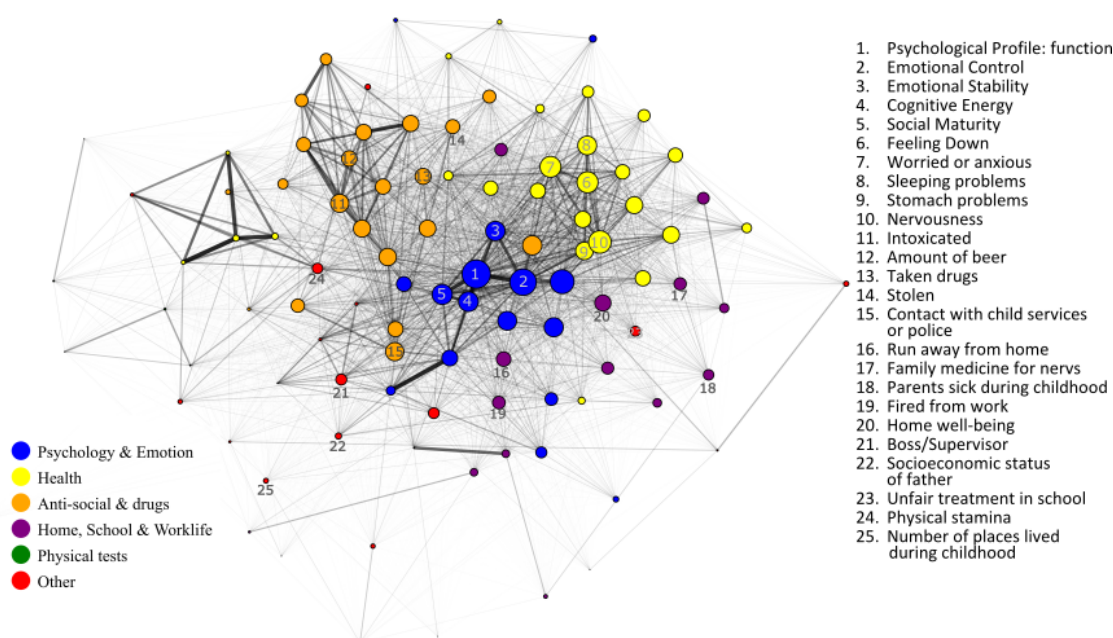


Figure 1: The general network, showing the relation of 103 variables collected during national military conscription for all participants in the cohort. Colours indicate the community. The size of the node shows the strength of a node. Edge width and transparency depicts the size of the correlation. Five selected nodes are highlighted in five of the six communities. The sixth community (physical tests, green) all have relatively low strength and are not clearly visible in this static image. An interactive version of the figure is available <<here>>.

Sufficient sample size for comparisons

In the present cohort, 9459 (28.7% of dataset) individuals were diagnosed with long-term pain (“Pain”). To determine whether there were enough individuals in the Pain group we compared the Euclidean distance between the Pain network to the general network. This test is necessary since this is the first time, to our knowledge, that network analyses have been applied to this type of register data, and we expect the pain subgroup to contain some heterogeneous characteristics.

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

The Euclidean distance between networks that only contained Pain individuals (of varying sample sizes) were calculated and compared to the general network in Figure 1, as well as 1000 permutations of random members of similar sample sizes (Figure 2). 3000 Pain participants was the threshold when the distance between the networks was different to random sampling. Hence, the present Pain sample, of 9459 individuals, should be sufficient to find differences despite being a highly heterogeneous population.

Hereafter, the Pain network of 9459 individuals is contrasted to the No Pain network of 23454 individuals.

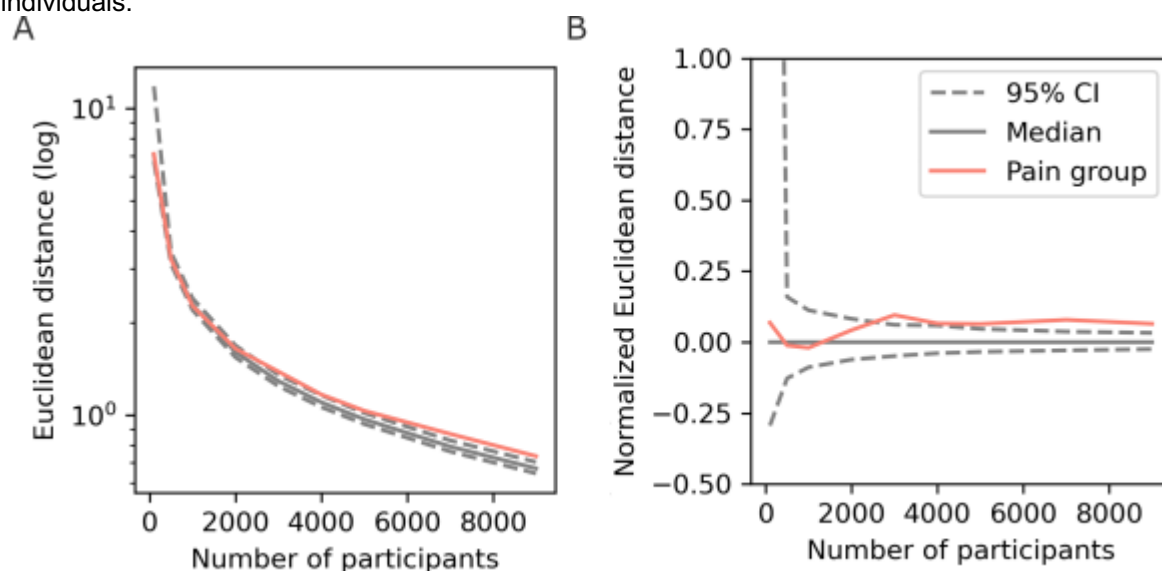


Figure 2: Euclidean distance between the general network, containing all participants, vs the Pain group (red) and randomly sampled networks of similar size (median and 95% confidence interval). **A:** The log Euclidean distance, **B:** The normalized Euclidean difference where the median difference of the bootstrapped distribution was subtracted.

Global measures

The difference for Euclidean distance between the network of the long-term pain group compared to the entire population network was significant (distance=0.96, $p=0.0001$, 95% CI = [0.84, 0.91]). The global clustering coefficient was significantly higher for the Pain network (Global CC difference = 0.0021, $p=0.031$, 95% CI = [-0.0020, 0.0019], Figure 3A), reflecting different topographical properties.

To assess if there were any systematic differences in correlations between the Pain and No Pain networks (e.g. because of sample size), the global network strength was calculated. There was no significant difference between the global strength (Pain: 836, No Pain: 824, $p=0.33$), indicating that there were no general topographic differences that may have confounded the global measure comparisons.

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

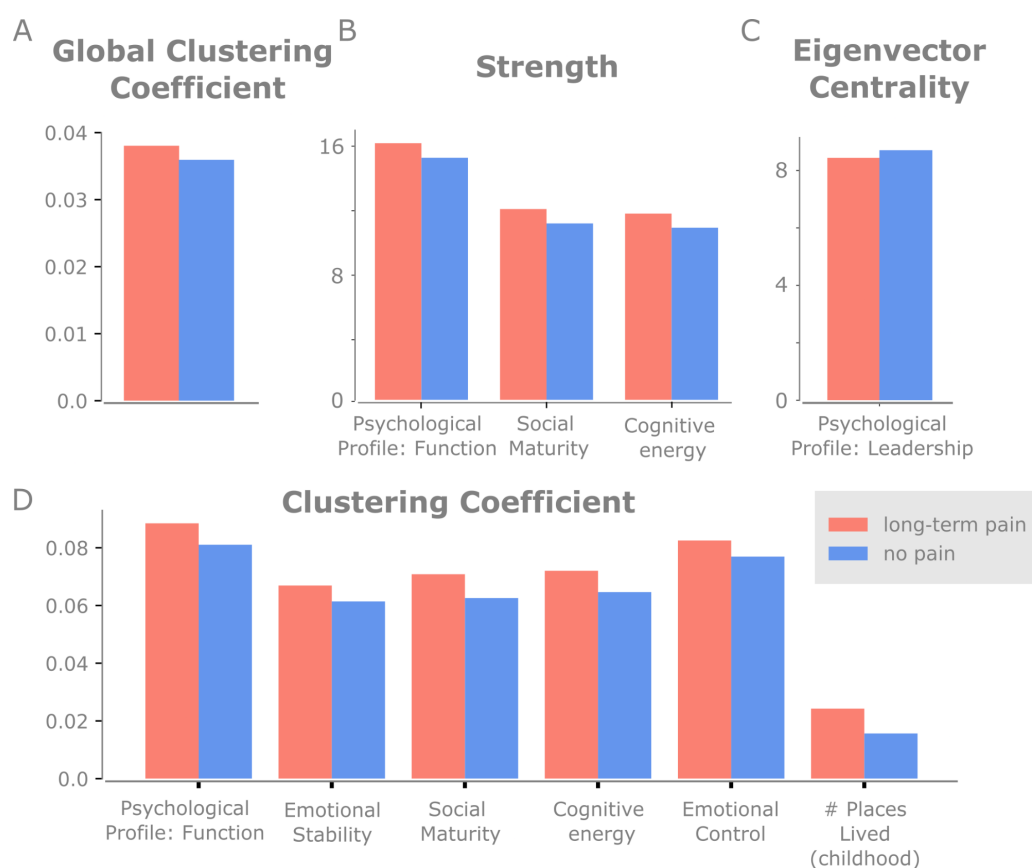


Figure 3. Significant results for varying global (A) and nodal measures (B-D) between the Pain and No Pain cohorts. A. Global clustering coefficient. B. Strength. C. Eigenvector centrality. D. Clustering Coefficient. All nodal properties are FDR corrected. See Supplementary Table 1 for all centrality results.

Nodal properties and differences

Three different outcome measures were used to quantify the properties of network nodes; emphasising slightly different topographical properties: Strength, Eigenvector Centrality, and Clustering Coefficient (see Methods).

Regarding strength, 17 of 103 (16.5%) nodes had a two-tailed p-value below 0.05 (Figure 3B) which is more than the expected false positive rate (See supplementary table 1). When correcting for the multiple nodes (FDR corrected), three had significant differences where the strength was higher for the Pain group (Figure 3B). These nodes all reflect psychological variables.

Next, for eigenvector centrality, only 2 nodes (3.8%) survived the significance threshold of $p < 0.05$ two-tailed (See supplementary table 1). After FDR correction, one node was significant (Psychological Profile: Leadership); representing larger centrality in the No pain network (Figure 3C).

For the clustering coefficient, 24 of 103 nodes (22.3%) were significant at a two-tailed p-value below 0.05 (See supplementary table 1). A total of 6 nodes had significant differences in their local clustering coefficient (Figure 3D), as these nodes had more close-knit connections in the Pain network. These variables included psychological (psychological function, social maturity, mental energy), emotional (emotional stability, emotional control) and social variables (number of places lived in).

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

Despite the significant differences in network topography, there were no prominent differences in the ranks of centrality for any of the variables. The three nodal measures were correlated between the Pain and No Pain groups, and all three approached 1 ($r > 0.99$ for all three), indicating the results show a magnitude difference in node centrality (e.g. that they increase their overall clustering) but not a reordering of the overall importance of specific nodes.

Edge-level properties and differences

Cluster statistics were used to test if there was a connected cluster of edges which was larger than expected from a permuted null model. Only when the threshold was very high (containing the entire network) or very low (containing only a few nodes) there were no significant clusters. This rejects the null hypothesis, i.e., that there was no significantly large cluster. At a threshold level of 0.04 a significant cluster that includes the same variables as in the nodal results was found (Figure 4A). A lower threshold results in a larger Pain versus No pain network that is more difficult to interpret. To provide more detail about the cluster over thresholds, the percent of times an edge was in the Pain network cluster for various thresholds was calculated (Figure 4B).

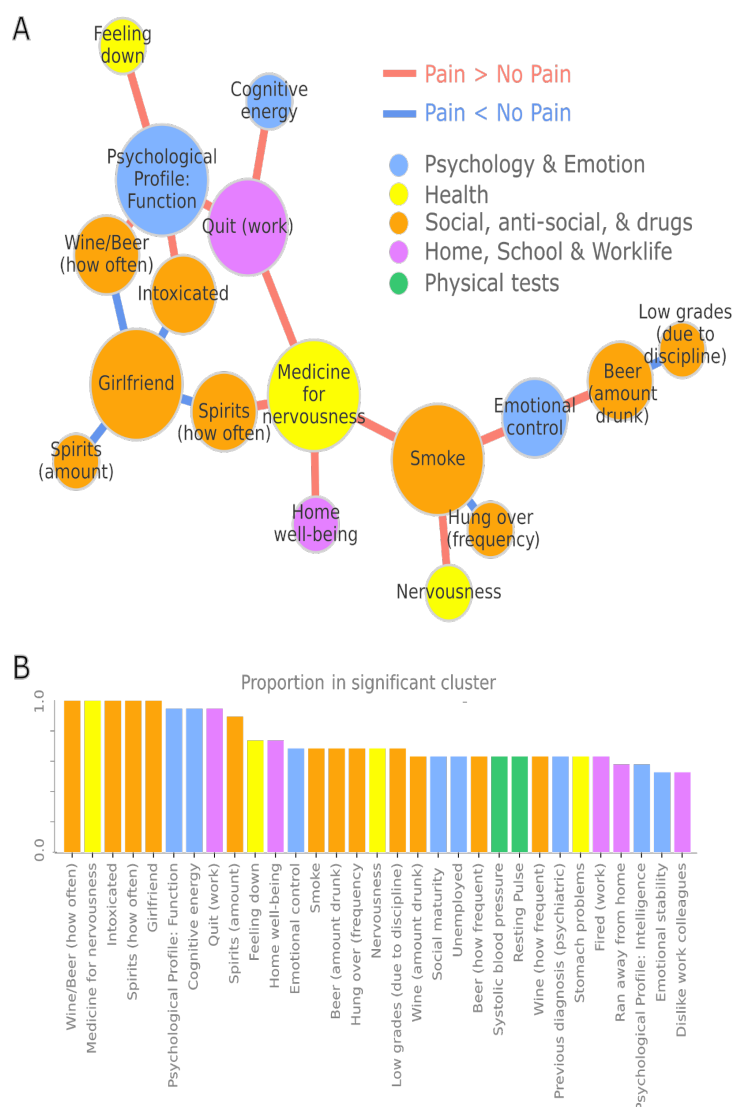


Figure 4. A. A network showing the significant cluster. Red indicates that the edge is larger for the Pain group, blue entails that the edge is larger for the No Pain group. Here, the cluster threshold is 0.04. **B.** When varying the cluster threshold, the percent of times that edge was present in the significant cluster. The figure shows edges included in 50% of the clusters.

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

While this technique of correcting for multiple comparisons should be interpreted with care because the extent of the significant cluster is unknown, we get an impression of which nodes are a part of the cluster.

The information in figure 4 is complex, as the edges display *differences* between the correlations of each group. To unpack these values in a little more detail, let us look at one of the figures. First, let us consider smoking and medicine for nerves. Smoking is a 5-point ordinal scale, where a higher value indicates smoking more often. Medicine for nerves is a binary value, where 1 indicates medicine for nerves has previously been taken. The correlation method used in this instance is point biserial (Pain: 0.136, No Pain: 0.096, Difference: 0.04). Thus, the red edge in Figure 4 shows a stronger association between smoking and medicine for nerves for those that later developed long-term pain. Similarly, if Psychological Function (ordinal, where a high-value means low function) and Intoxicated (ordinal, where a high value indicates frequent intoxication). This correlation method is Spearman (Pain 0.107, No Pain 0.065, Difference: 0.042) suggesting that there is a stronger association between alcohol consumption and lower psychological function for the Pain group. Finally, considering Intoxicated and Girlfriend (binary where 1 entails having a girlfriend or engaged), there is a higher correlation for No Pain compared to pain (Point biserial. Pain: 0.049, No Pain: 1.107, Difference: -0.058). This value suggests that those that are intoxicated often for long-term pain do not also have a girlfriend. In sum, these clusters of edges suggest a psychosocial profile of those who are more prone to suffer long-term pain.

Discussion

The present longitudinal study, based on assessments of biological, psychological and social variables in late adolescence, indicates that the risk of developing long-term pain later in life can be indicated already at an early age. Using network-based metrics, our analyses revealed significant differences in the network profiles of adolescent men who later developed long-term pain. The differences were reflected on several network-based outputs, including global, nodal and edge levels, revealing a consistent picture of the pain-associated network profile. This profile demonstrates how those vulnerable to long-term pain have a specific configuration of variables that skew away from the rest of the population, mainly relating to psychosocial aspects. Consistently throughout the analyses, there were psychological (e.g. psychological function and emotional control evaluated by a psychologist), and social variables (e.g. alcohol and drug habits) that differed between the groups. The pattern shows that the variables have an increased clustering for the Pain group. Thus, the intertwining between psychological and social factors appears to be stronger for this group - although the direction of this relationship is unknown.

Ultimately, the effect sizes here are small. Differences in centrality and weights, while statistically significant, are in a range which should be interpreted appropriately. Considering this data was collected decades before some of these diagnoses, and those who are in the long-term pain group can have a multitude of causes from physical impact to chronic pain, we are identifying the *potential risk profile of health determinants* that can be seen at this level. What does this network perspective offer? Both genetic and childhood experiences offer constraints, limiting some outcomes as unlikely while others become more likely. While this approach does not identify necessary causes, it helps identify which types of variables entail proneness *and* the relationship between these proneness variables.

Using big data approaches to health has been shown to be predictive of outcomes such as mortality, demonstrated by the recent Life2Vec algorithm (Savcic et al 2023). This approach aims to identify complex health patterns but try to present the symptomology pattern rather than prediction.

Limitations and strengths

The study has several limitations. First, the data contains only men. This is because the military service in Sweden only included men in 1969-70. However, it is well known that long-term pain is more prevalent in women. To that end, we are unaware to what extent these results apply to women. Second, some of the social variables may be specific to the time in which they were

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

collected. For example, there was less of a relationship between alcohol and romantic partners for the Pain compared to the No pain group, which might be indicative of a temporal or cultural phenomenon. Finally, this methodology has multiple highly correlated variables which might be better represented as singular latent variables instead. Further methodological considerations are discussed in the methods sections. Strengths of the study include the large sample size, the fact that the cohort includes nearly all Swedish men born 1949–1951 (because military conscription was obligatory), the prospectively collected national register data including pain diagnoses in in-patient care from start of the cohort and outpatient care from 2003. Last, but not least, a major strength of the study is the network analysis approach allowing for calculation and illustration of covarying variables in complex structures.

Methods and Materials

Dataset

The Swedish conscription cohort contains, 49 132 male adolescents who underwent compulsory conscription examination for military service during the years 1969-70. Detailed parameters from health examinations, physiological tests, psychological assessment and self-reported questionnaires were used (Ludvigsson et al., 2022). The cohort is linked to national Swedish registers with prospectively registered diagnoses. The dataset originally consisted of 406 variables. An evaluation reduced this to 103 variables. Variables that were deemed to be unrelated to the aim of the study (e.g., social security numbers or astigmatism on a certain eye), had high rates of missing values, or assessed the same or a very similar construct as other variables, were removed. A list of the 103 variables is available in Supplementary table 2. Multiple co-authors reviewed the dataset list and discussed whether some variables should be changed or reduced in order for group differences to remain.

Here we have used 80% of the data. The rest of the data has been locked away from those performing the data analysis, as future work intends to utilise the locked away subset as an independent test dataset for machine learning purposes.

Long-term Pain subgroup

Subjects with long-term pain were those who were in or out patients who had received a diagnosis code according to the Swedish version of the International Classification of Diseases (ICD). Long-term pain was defined using the following ICD-10 codes: G43, G89, K58, M17, M51, M54, M79, and corresponding ICD-8 and ICD-9 codes. These codes represent diagnoses such as fibromyalgia, rheumatism, low back pain/lumbago, migraine and osteoarthritis of the knee.

Network construction

A considerable amount of psychopathological network analyses have used regularisation approaches such as GLASSO. However, non-regularized and non-parametric tests were used for edge estimation. There were several motivations for this approach. First, in a simulation study, non-regularized methods performed better when the sample size was large (over 5000) (Isvoranu & Epskamp, 2023) and regularization has been shown to have little improvement when subjects greatly outnumber the variables (Williams et al., 2019). Second, a recent critique of networks psychopathology argues that the methods should return to simpler metrics with fewer assumptions in (Williams & Rast, 2020). Third, others have highlighted problems with L1-regularization can derive network structure effectively (Heinävaara et al., 2016). Forth, there are some approaches which aim to combine the mixed-type of data, but these either require ordinal data to be classed as nominal or continuous (e.g. MGM method, which can easily violate assumptions) or are more designed for smaller networks. In sum, non-regularized and non-parametric seemed like the apt choice for network estimation here.

With all this considered, the networks were constructed to account for all the various types of data. In general, appropriate non-parametric measures were chosen to minimise assumptions and as few measures as possible. The data consists of ordinal, continuous and binary variables

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

in the dataset. See table 1 for the different edge estimation. There are some downsides to this approach (discussed in Limitations in the discussion section).

Table 1: edge estimation method for the different variable types.

	Binary	Ordinal	Continuous
Binary	Phi Coefficient	Point Biserial	Point Biserial
Ordinal	Point Biserial	Spearman	Spearman
Continuous	Point Biserial	Spearman	Spearman

Multilayer nature of the network

Since there are three different types of edges in this network, this becomes a multilayer network with three types of edges. Generally, we do not differentiate between these different types of edges in the main text. However, it is important to keep in mind that some of these edges may scale slightly differently. For example, a phi coefficient of 0.25 is typically considered strong while a Spearman of 0.25 may be considered a weak correlation (see Akoglu, 2018). This variance in edge scaling is not problematic because the tests assessed the difference between groups. The interactive figure allows filtering by edge type. Additionally, to mitigate any concern that some of this is being driven by the multilayer nature of these different estimates, we also ran the Mixed Graphical Model (MGM) method for pairwise network estimation (Haslbeck & Waldorp, 2020). All default values were used using mgm for R (Extended Bayesian Information Criterion (EBIC) for Lq penalization with gamma set to 0.25). Importantly, this method requires more assumptions and our ordinal values must be classed as nominal values. Despite the differences in assumptions, variable category, and methodology, there is still a high correlation between the methods. The absolute upper triangle (the absolute is required due to the sign not preserved in all edges for the mgm method) of the adjacency matrices (all subjects) between the method used in this paper and the mgm model correlated highly (Spearman Rho: 0.52, $p < 0.001$) and the centrality of these methods correlate (Spearman Rho: 0.71, $p < 0.001$). Finally, the difference in edge scaling between methods is a motivation for not using any nodal measures based on shortest paths, as any magnitude difference in edges based on edge type makes this measure harder to interpret.

Sample size for statistical inference

We wanted to determine whether the pain cohort differed from the rest of the population, and also how many people with long-term pain were needed to find a sufficient difference from any other randomly selected group. To achieve this, we varied the sample size from 100, 500, 1000, 3000, 5000, 7000, 9000 people, randomly sampled from the long-term pain subgroup. For contrast, 1000 groups of equal size were sampled from the entire dataset. A network was created for each of the groups described above, as well as for the entire dataset. To evaluate the difference, the Euclidean distance of each upper triangle of the connectivity matrix was compared to the network where all subjects were used. Next, global strength (sum of all edges) was calculated to characterise the interconnectedness of the network. Together, these two separate measures gave an indication about how many subjects with long-term pain were needed to find differences greater than randomly created groups and if there was any large difference in edge classification.

Network analysis

After quantifying the network, four measures of nodal centrality were used to understand the influence of different nodes on the network:

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

Strength quantifies the importance of a node by considering the edges to its immediate neighbours. It is calculated using the sum of all the edge weights per node.

Eigenvector centrality measures the importance of a node by considering its direct connections and their respective centrality. This is done by identifying the principal eigenvector for the connectivity matrix.

The *clustering coefficient* quantifies the degree to which nodes in a network tend to cluster together. The clustering coefficient of a node is calculated by determining the proportion of connections between its neighbours, relative to the total number of possible connections. The *global clustering coefficient* is the average of all nodes.

All analyses were conducted in python using NetworkX (v 2.8.4, (Hagberg et al., 2008)) and Brain Connectivity Toolbox ((Rubinov & Sporns, 2010)) for python (v0.6.0; <https://github.com/aestrivex/bctpy>).

Visualisation

The layout of nodes was generated using the Fruchterman Reingold algorithm as implemented in NetworkX. The parameter k was set to 0.03. Louvain community detection was performed on the network to divide the network into clusters of variables that were highly connected with each other. The resolution parameter was set to 1. The community detection algorithm was run 1000 times and the best resulting partition was determined using a consensus matrix with the threshold parameter (τ) set to 0.5. Figure 1 is an interactive figure that is available, <here>.

Statistics

Statistical inference employed a non-parametric bootstrapping approach, wherein group membership or edges were shuffled (procedures outlined below). The p-values were calculated as one minus the average number of permutations above/below the test statistic. Unless otherwise stated below, a significance threshold of corresponding to $p < 0.05$ two tailed was applied, using the 2.5 and 97.5 percentiles, which represent the 95% confidence interval. Correction for multiple comparisons in nodal properties was conducted using FDR (Benjamini & Hochberg, 1995) with a threshold of $q = 0.05$. The implementation in multiply v0.16 was used (Puoliväli et al., 2020).

To assess differences between long-term pain and no pain groups, 10000 permutations were generated, maintaining the original group sizes. Test distributions were derived by subtracting measures from the first group from those of the second.

For the network cluster statistics, a process akin to network based statistics (Zalesky et al., 2010) was undertaken where the goal is to correct for the multiple comparisons by identifying a cluster of edges that differ between groups. Different thresholds were applied to the absolute difference matrices between groups (0.025 to 0.05 in steps of 0.001), calculating the largest remaining cluster size. The null hypothesis posited no distinct cluster of different edges between conditions. Testing involved the largest cluster from, 10000 randomly permuted group assignments to examine group differences. This test was one tailed.

For sample size assessment, 1000 permutations were executed, randomly assigning group membership while varying group sizes from 100 to 9000. Pain sample membership was randomized to match group sizes.

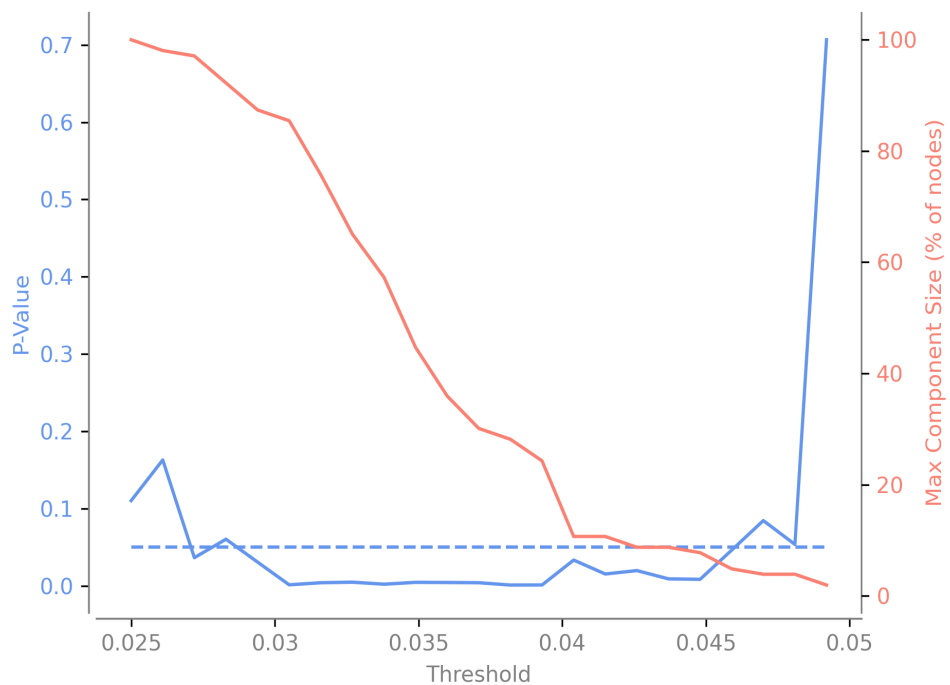
Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

Supplementary table 1

Like responsibility	-0,49	-0,58	0,4198	0,05	0,06	0,0958	0,02	0,02	0,0124
Boss/Supervisor	6,19	6,32	0,6740	0,06	0,07	0,1370	0,03	0,03	0,3206
Home well-being	9,12	8,68	0,1602	0,12	0,12	0,3914	0,06	0,05	0,1034
Lived with who?	4,72	4,70	0,9586	0,07	0,07	0,9562	0,03	0,03	0,7726
Sick during childhood	5,56	5,63	0,9204	0,07	0,07	0,7314	0,04	0,04	0,6704
Parents alive	2,62	2,94	0,3812	0,02	0,03	0,3886	0,02	0,02	0,4304
Parents divorces	0,36	0,46	0,7774	0,02	0,02	0,8286	0,01	0,01	0,8544
Older siblings	2,88	3,19	0,3600	0,02	0,03	0,2466	0,02	0,02	0,4766
Younger siblings	2,25	1,96	0,1682	0,01	0,01	0,0516	0,01	0,01	0,0442
Crowded at home	5,19	5,14	0,7942	0,06	0,06	0,7722	0,04	0,04	0,8520
Parents sick during childhood	6,28	5,91	0,2188	0,07	0,07	0,6966	0,04	0,04	0,4868
Ran away from home	8,33	7,84	0,1970	0,10	0,10	0,2748	0,06	0,05	0,0092
Fathers alcohol habits	6,09	5,79	0,3046	0,07	0,07	0,7570	0,04	0,03	0,2576
Beaten during childhood	5,10	4,50	0,0444	0,06	0,05	0,0558	0,03	0,03	0,0250
Strict upbringing	2,18	1,98	0,5036	0,01	0,01	0,3442	0,01	0,01	0,4566
Family's economy	4,39	4,37	0,9598	0,06	0,07	0,3546	0,03	0,03	0,5654
Girlfriend	3,01	3,54	0,0602	0,02	0,03	0,1174	0,02	0,02	0,0548
Friendships	3,85	3,68	0,4014	0,04	0,03	0,3138	0,02	0,02	0,2224
Spirits (how often)	9,47	9,15	0,2646	0,13	0,13	0,9694	0,05	0,05	0,2132
Wine/Beer (how often)	9,15	8,73	0,1220	0,11	0,11	0,3084	0,04	0,04	0,0294
Had position of responsibility?	-0,57	-0,33	0,2252	0,06	0,06	0,4660	0,02	0,02	0,3916
Health (current)	8,90	9,33	0,1836	0,13	0,14	0,0644	0,06	0,06	0,7036
Headache	8,35	8,34	0,9534	0,13	0,13	0,2796	0,05	0,05	0,4028
Sleeping problems	10,45	9,97	0,0752	0,15	0,15	0,4862	0,06	0,06	0,0460
Stomach problems	9,90	9,31	0,0324	0,15	0,14	0,2094	0,06	0,06	0,0172
Nervousness	12,33	11,66	0,0132	0,18	0,18	0,1588	0,07	0,06	0,0040
Medicine for nervousness	9,64	8,84	0,0232	0,13	0,13	0,1616	0,06	0,06	0,2432
Family medicine for nervousness	7,30	6,78	0,0718	0,09	0,08	0,2236	0,05	0,05	0,5520
Feeling down	11,55	11,01	0,0404	0,16	0,16	0,1748	0,06	0,06	0,0278
Feeling angry	8,34	7,77	0,0406	0,12	0,11	0,1658	0,05	0,05	0,0658
Insecurity with others	8,41	7,85	0,0478	0,12	0,11	0,3260	0,04	0,04	0,0158
Difficulty knowing people	5,76	5,37	0,1962	0,09	0,09	0,9424	0,03	0,03	0,3408
More emotional than others	6,69	6,58	0,7106	0,10	0,10	0,5942	0,04	0,03	0,1436
Worried or anxious	11,45	10,93	0,0496	0,17	0,17	0,2834	0,07	0,06	0,0050
Irritable	9,07	8,84	0,4032	0,14	0,14	0,8742	0,06	0,06	0,0662
Number of places?	3,89	3,14	0,0070	0,03	0,02	0,0042	0,02	0,02	0,0018
Grown up in?	2,37	2,51	0,6486	0,01	0,01	0,8618	0,01	0,01	0,6584
Speak with parents	8,65	7,97	0,0216	0,13	0,12	0,4148	0,06	0,05	0,0042
Number of freinds	2,96	3,24	0,3332	0,03	0,03	0,2360	0,02	0,02	0,4548
Confidence in friends	3,03	2,70	0,2564	0,04	0,03	0,6740	0,02	0,02	0,2830
Speak about problems	4,29	4,39	0,8374	0,04	0,05	0,5850	0,03	0,03	0,2368
Smoke	9,60	9,29	0,2520	0,14	0,14	0,8960	0,06	0,06	0,0532
How often beer	8,71	8,53	0,5146	0,11	0,11	0,8416	0,04	0,04	0,6460
Amount beer	8,80	8,35	0,0940	0,12	0,11	0,4122	0,05	0,04	0,0940
How often wine	6,78	6,42	0,2340	0,08	0,07	0,4120	0,03	0,03	0,0880
Amount of wine	7,36	7,09	0,3612	0,08	0,08	0,5500	0,03	0,03	0,0712
Amount of spirits	7,96	7,76	0,4508	0,10	0,10	0,9902	0,04	0,04	0,2540
Intoxicated	10,01	9,66	0,1922	0,13	0,13	0,8514	0,05	0,05	0,1994
Hung over	8,43	8,37	0,8432	0,11	0,12	0,4208	0,05	0,05	0,2746
Taken pick-me-ups (alcohol)	7,57	7,07	0,1812	0,09	0,09	0,5744	0,05	0,04	0,2232
Arrested for being drunk	7,25	7,50	0,6016	0,09	0,09	0,3474	0,04	0,04	0,4864
Stolen	7,73	7,82	0,8414	0,09	0,09	0,3350	0,05	0,05	0,3110
Sniffed (drugs, glue)	8,98	9,05	0,9250	0,11	0,11	0,5668	0,06	0,05	0,5734
Taken drugs	8,88	8,65	0,4336	0,10	0,10	0,9622	0,05	0,05	0,6636
Previous diagnosis (psychiatric)	12,90	12,29	0,0658	0,17	0,17	0,4978	0,07	0,07	0,3952
Previous diagnosis (pain)	3,53	3,48	0,7850	0,04	0,04	0,9806	0,02	0,02	0,8036

Karolinska Institutet – Symtomnätverk för att predicera långvarig smärta och psykisk ohälsa med hjälp av värnpliktskohorten och nationella register

Supplementary Figure 1



Supplementary figure 1. The p-value of the largest cluster when varying the cluster statistic threshold (blue) when varying the threshold value. The number of nodes in the largest cluster (red).