UPPSALA
UNIVERSITET

Institutionen för psykologi

Mats Fredrikson, Ph.D.
Dr Med Sci, Professor

Postadress:
Box 1225
751 42 Uppsala

Besöksadress:
Trädgårdsgatan 20

Telefon:
018-471 21 12
018-471 23 44 (sekreterare)

Fax:
018-471 21 23

E-post:
Mats.Fredrikson@psyk.uu.se

Uppsala University
Department of Psychology

Postal Address:
Box 1225
SE-751 42 Uppsala, Sweden

Visiting Address:
Trädgårdsgatan 20

Phone:
+46 18 471 21 12
+46 18 471 23 44 (secretary)

Telefax:
+46 18 471 21 23

E-mail:
Mats.Fredrikson@psyk.uu.se

2011-10-18

FORSKNING I TID OCH OTID

Många forskare jobbar nästan jämt. De forskar i tid och otid. Därför att pröva om en idé är hållbar tar tid. Ibland lång tid, som i projektet om whiplash och inflammation. Den första kontakten med Länsförsäkringsbolagens forskningsfond skedde för mitt vidkommande under sent 1990-tal, när jag tillsammans med psykologerna Per-Arne Rimmö och dåvarande doktoranden, institutionens nuvarande prefekt, Örjan Frans erhöll anslag för att undersöka i vilken grad trafikolyckor ger upphov till posttraumatiskt stressyndrom (PTSD). Huvudresultaten visade att svåra trafikolyckor, där andra passagerare allvarligt hade skadats eller mist livet, innebar en kraftigt förhöjd risk att utveckla PTSD, speciellt hos kvinnor. I samband med att vi redovisade resultaten på en planeringsdag, stannade vi och åt middag med representanter från de 24 Länsförsäkringsbolagen. Vi kom då att diskutera problemet med whiplash associerade skador (WAD, efter engelskans *Whiplash Associated Disorder*). Eftersom jag vid denna tidpunkt hade påbörjat studier med positron emissions tomografi (PET), som kan mäta centralnervösa funktioner i människans vakna hjärna, kom vi att diskutera om och hur smärta representeras i hjärnan. Vi undrade om patienter med WAD har en annan smärtrepresentation och andra kemiska budbärarmolekyler i sin hjärna än smärtfria personer. Det var bakgrunden till att vi skrev, och att Forskningsfonden biföll, en ansökan om bidrag till projektet ”Centralnervös avbildning av hjärnans smärtsystem vid whiplashskador” år 2000. Tillsammans med Clas Linnman, som doktorerade inom projektet, och numera forskar på

Harvard University i USA, kunde vi visa att hjärnans neuronala vilonätverk är förändrat hos patienter med WAD. Den interna kommunikationen i vila är förändrad. Vi studerade också en av hjärnans budbärarmolekyler, som är inblandad i smärta. Den kallas substans P. Från djurstudier vet man att substans P binder till proteiner, så kallade receptorer eller mottagarceller, vilka kallas neurokinin-1 receptorer (NK-1 receptorer). Patienter med WAD har massiva förändringar i sitt substans P/NK-1 system i hjärnan. Det kan vara en riskfaktor för att utveckla WAD eller tyda på att WAD orsakas av eller ger ett massivt utflöde av den neurokemiska substansen substans P vid en olycka. Båda studierna är publicerade i välrenommerade internationella vetenskapliga tidskrifter (1,2), och Clas avhandling "*Imaging Chronic Pain and Inflammation. Positron Emission Tomography Studies of Whiplash Associated Disorder*" finns att ladda ned från Uppsala universitets hemsida (www.uu.se).

Våra samarbetspartners, professor Torsten Gordh (smärtforskare) och leg. sjukgymnast Ann Söderlund (numera professor i fysioterapi), hade erfarenhet av ett ämne, som binder till inflammerad vävnad. Det kallas D-deprenyl, eller ^{11}C D-deprenyl. Tidigare studier visade att patienter med tennisarmbåge och reumatism i sina knän har ett förhöjt upptag av denna spårmolekyl. Behandling, som minskar smärtan, leder till en sänkning av upptaget. Vi ville därför pröva om patienter med WAD har mikroinflammationer i nackrosetten genom att injicera radioaktivt märkt D-deprenyl och mäta ansamlingen i nacken med PET. Vi fann ett förhöjt upptag av spårsubstansen ^{11}C D-deprenyl i nackens mjukvävnad hos 12 patienter med kronisk smärta efter WAD. Eftersom vårt PET-center då var det enda i världen som använde denna spårsubstans, krävdes en betydande metod och statistik-utveckling för att genomföra studierna, bland annat tillsammans med kemiprofessorn Bengt Långström och medicinprofessorn Henry Engler. Processen resulterade i ett vetenskapligt arbete publicerat i tidskriften *PLoS One* (3) Där visar vi att det finns en förändring i upptaget av spårämnet i nacken hos patienter, som har kronisk smärta. Vi kan inte avgöra om förändringarna har funnits före olyckan och utgör en riskfaktor för att få WAD, eller om skadan orsakat förändringarna. Den rådande föreställningen gällande WAD, var att den perifera skadan borde ha läkt efter några år, och att smärtans orsak skulle vara centralnervös. Våra fynd visar emellertid, klart och tydligt, att spårämnet Deprenyl avbildar smärtpunkter.

Vi ville pröva om upptaget kan förutsäga vilka som får kroniska problem efter en olycka. Jag och Clas ansökte om stöd från stiftelsen Länsförsäkringsbolagens Forskningsfond 2005. Ett anslag beviljades i november samma år. Syftet var att omedelbart efter en olycka undersöka om det finns ett förhöjt upptag av inflammationsmarkören och om de som har det högsta upptaget också är de, som kommer att drabbas av kvarvarande whiplashsymtom. Trots att flera, visserligen små, studier visat att spårämnet mäter inflammationsprocesser, ville forskningsbolagens dåvarande förtroendeläkare att vi skulle göra ytterligare en valideringsstudie för att säkerställa att ämnet binder till inflammerad muskelvävnad. För att undersöka detta studerade vi 8 personer med stukade fötter. Vi mätte upptaget av spårämnet direkt efter att personerna sökt behandling och jämförde aktiviteten i den skadade med den friska foten. Upptaget var kraftigt förhöjt direkt efter skadan. De ställen där detta skedde var nästan identiska med de ställen där patienten hade ont. Vi följde upp patienterna efter c:a 1 månad och ett halvt år. Under utläkningen kunde vi iaktta att bindningen av inflammationsmarkören minskade något efter en månad och kraftigt efter ett halvår. Minskningen skedde långsammare än vi från början räknat med, men vi kände oss övertygade om att spårämnet verkligen mäter inflammation och avspeglar processer som ger smärta. Visst finns smärtan i hjärnan, men vi menar ändå att det som ger upphov till en smärtretning sannolikt kan mätas perifert och oberoende av patienternas egna beskrivningar (4). Om detta står sig när andra forskningsgrupper följer upp våra fynd kan det omdana smärtdiagnostiken.

Efter att Clas flyttat till Harvard har en annan duktig doktorand börjat hos oss, leg. läk. Mikko Aarnio, som kommer att doktorera inom projektet. Mikko har genomfört den prospektiva studien, där vi följer patienter från akut smärta vid en olycka fram till utläkning eller långvarig smärta. Vi har nu studerat 16 patienter i akut fas och följt upp 14. Vi väntar med den slutgiltiga utvärderingen till dess alla är klara, så att vi kan mäta utan att veta om personerna fått problem eller blivit symptomfria.

Det är inte känt till vilka neurobiologiska substrat ^{11}C D-deprenyl binder. Det finns många tänkbara kandidater, och för att studera detta måste man göra både djurstudier och s.k. in vitrostudier, där kulturer i cellskålar undersöks för att definiera vad spårämnet binder till. Tillsammans med kemister och farmakologer inom Uppsala Berzelii Center har vi initierat

studier för att hitta den molekyl till vilket spårämnet binder. Leg. läk Mikko Aarnio, som alltså tagit över efter att Clas Linnman disputerat och flyttat till USA, har förutom studierna på patienter också utvecklat två djurmodeller för studiet av smärta. Djur som ges smärta antingen genom ett kirurgiskt ingrepp eller via en inducerad inflammation. Båda smärtmetoderna leder till ett förhöjt upptag av spårämnet. Det kan betyda att kirurgiskt inducerad smärta ger inflammation, eller att spårämnet är knutet till det som leder till smärta. Dessa studier finansieras av Uppsala Berzelii Center och är en "spin-off" från Länsförsäkringars stöd.

Forskning liknar inte produktion av andra nyttigheter, så att man först gör en prototyp och sedan en färdig vara. Varje ny studie innebär istället oftast utveckling av och inte bara finslipning av de idéer som fanns i den första. Vi kan inte helt värdera betydelsen av de studier vi beskrivit ovan, men kan säkert säga att de kan öka säkerheten med vilken vi kan förutsäga vilka patienter som kommer att få bestående problem efter en olycka. En mer svårvärderad långsiktig betydelse kan vara att vi möjligen upptäckt något som närmast skulle kunna liknas med "röntgen för smärta". I det senare fallet är vi banbrytande, i det förra följer vi en forskningstradition där en lång och slingrig väg ändå lett till resultat som kan vara kliniskt värdefullt. Kanske kan vi hoppas på båda.

Med tack för allt stöd!

Mats Fredrikson

Referenser:

1. Linnman C, Appel L, Söderlund A, Frans O, Engler H, Furmark T, Gordh T, Långström B, Fredrikson M. Chronic whiplash symptoms are related to altered regional cerebral blood flow in the resting state. **Eur J Pain**. 2009 Jan;13(1):65-70.

2. Linnman C, Appel L, Furmark T, Söderlund A, Gordh T, Långström B, Fredrikson M. Ventromedial prefrontal neurokinin 1 receptor availability is reduced in chronic pain. **Pain.** 2010 Apr;149(1):64-70.

3. Linnman C, Appel L, Fredrikson M, Gordh T, Söderlund A, Långström B, Engler H. Elevated [11C]-D-deprenyl uptake in chronic Whiplash Associated Disorder suggests persistent musculoskeletal inflammation. **PLoS One.** 2011 Apr 19;6(4):e19182.

4. Aarnio M, Appel L, Fredrikson M, Gordh T, Wolf O, Linnman C. Visualization of peripheral painful processes using positron emission tomography and [^{11}C]-D-deprenyl. (Submitted).