

# Prediktion av postoperativ smärta ger nya möjligheter

Skräddarsydd smärtlindring kan hindra att långvarig, svår smärta utvecklas

**HELENA NILSSON MJÖBO**, leg läkare, underläkare, anestesikliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö  
Helena.NilssonMjoberg@skane.se

**MADS WERNER**, docent, överläkare, Multidisciplinärt smärtcentrum, Rigshospitalet, Köpenhamn, Danmark  
**ÅSA RUDIN**, med dr, överläkare, OP/IVA, Helsingborgs lasarett

Alla kliniskt verksamma läkare möter patienter med smärta. En stor studie från 2006 visade en prevalens av långvarig smärta i Europa på 19 procent [1]. Djupintervjuer gjordes med patienter med långvarig smärta och visade bl a att en tredjedel (34 procent) hade svår smärta; en femtedel (21 procent) av patienterna uppgav att de hade diagnostiserats med depression på grund av sin smärta. Mer än 60 procent av patienterna hade begränsad eller ingen arbetsförmåga.

Smärttillstånd är således ett vanligt förekommande problem i befolkningen, något som förutom personligt lidande även medför samhällsekonomiska konsekvenser. Det finns mycket att vinna på att kunna identifiera riskfaktorer för utveckling av svår, långvarig smärta.

## Utveckling av postoperativ smärta

Smärta efter operation är fortfarande ett vanligt förekommande kliniskt problem [2] och kan också vara en möjlig inkörsport till långvarig smärta [3, 4]. Nästan var tredje patient känner måttlig till svår smärta (definierat som VAS [visuell analog skala] >30/100 eller NRS [numerisk skattningsskala] >3/10), och 1 av 10 känner svår smärta (VAS >70/100 eller NRS >7/10) efter ett operativt ingrepp [5].

Uppskattningsvis kommer 5–10 procent av patienter som genomgår operativa ingrepp att utveckla svår långvarig smärta [3, 4]. Flera undersökningar har visat att preoperativt existerande smärta och svår postoperativ smärta är starka prediktorer för utveckling av långvarig smärta efter ett kirurgiskt ingrepp [4, 6, 7]. En bättre postoperativ smärtlindring med minskad svår postoperativ smärta skulle således även kunna minska risken att utveckla långvarig smärta [8].

I dag väljs smärtlindringsmetoder med hänsyn till framför allt vilket ingrepp patienten ska genomgå [9], men kliniska studier har visat att graden av smärta efter standardiserade kirurgiska ingrepp varierar stort. Enligt IASP (International Association for the Study of Pain) definieras smärta som en subjektiv upplevelse, vars innebörd varje individ lär sig genom upplevelser tidigt i livet [10].

**TABELL I.** Sammanställning av resultat från olika studier. Förklaringsvärde för olika preoperativa faktorer. Förklaringsvärdet anger i vilken utsträckning variationen av postoperativ smärta kan förklaras av respektive preoperativ faktor. Bäst förklaringsvärde har iakttagits för experimentell smärtekänslighet, följd av preoperativ smärta och katastroftänkande. ( $r$  = Pearsons korrelationskoefficient,  $\rho$  = Spearmans rho.)

Prediktiv faktor	Förklaringsvärde
Kvinnligt kön	Oddsquot 1,24 [16]
Ålder	$\rho^2 = 0,06$ [72]
Ängest	$r^2 = 0,03$ [48]– $0,23$ [27]
Depressivitet	$r^2 = 0,08$ – $0,10$ [27]
Katastroftänkande	$r^2 = 0,11$ – $0,20$ [23]
Psykologisk sårbarhet	$r^2 = 0,09$ [27]
Preoperativ smärta	$r^2 = 0,08$ – $0,21$ [27]
Experimentell smärtekänslighet	$r^2 = 0,04$ [60]– $0,54$ [73]

Om man redan före operation kunde förutsäga graden av smärta efter operationen för den enskilde patienten, skulle det ge möjlighet till individuellt anpassad smärtlindring. Detta skulle både minska lidande för patienten och befrämja den postoperativa mobiliseringen med minskad risk för postoperativa komplikationer (exempelvis tromboembolism, atelektaser och pneumoni).

Forskning kring behandlingen av postoperativ smärta har under de senaste 20 åren fokuserat på administrationssätt (patientkontrollerad analgesi [PCA] och epidural analgesi), farmakoterapi (nya läkemedel eller kombinationer av äldre läkemedel) och organisatoriska aspekter [11, 12]. Resultaten har dessvärre inte motsvarat de stora resurser som lagts ner, åtminstone inte vad gäller smärtupplevelse efter stor kirurgi [13].

Behovet av nya sätt att angripa problemet har lett till studier där man försöker identifiera preoperativa faktorer som talar för hög respektive låg risk för att utveckla postoperativ smärta. Man har funnit att graden av postoperativ smärta är relaterad till typ av kirurgi [14], kön [15], ålder [16] och psykologiska faktorer såsom ängest [17, 18], depression [18], psykologisk sårbarhet [19–21] och katastroftänkande [22, 23] samt preoperativt existerande smärta [17–19], experimentell smärtekänslighet [24] och genetiska faktorer [25].

Psykosociala variabler är svåra att kvantifiera, och resultat av tidigare studier har visat en begränsad prediktiv potential [20] (Tabell I). Under senare tid har man alltmer fokuserat på att undersöka svaret på olika smärtstimuli för att få ett mått på patientens smärtekänslighet [8]. Man har funnit statistiskt signifikanta samband mellan preoperativ smärtekänslighet för experimentella stimuli med värme [23, 26, 27], kyla [20],

## ■ sammanfattat

Postoperativ smärta är fortfarande ett vanligt förekommande kliniskt problem. Att kunna förutsäga graden av postoperativ smärta före en operation ger möjlighet att identifiera patienter som inte får fullgod smärtlindring av gängse postoperativ behandling – och därmed ges möjlighet att individualisera smärtbehandlingen.

Individualiserad multimodal postoperativ smärtbehandling kan dessutom befrämja den postoperativa mobiliseringen och därigenom minska risken för smärtrelaterade komplikationer. Det finns en korrelation mellan svår postoperativ smärta och risk för utveckling av långvarig svår postoperativ smärta.

tryck [28] och elektriska impulser [29] och smärtupplevelsen efter operation.

## Typ av kirurgi och postoperativ smärta

Det kirurgiska ingreppets duration, storlek och lokalisering av incisionen har betydelse för graden av postoperativ smärta. I en holländsk studie identifierades typ av kirurgi och incisionsstorlek som två av fem oberoende prediktorer för grad av postoperativ smärta [16]. Klinisk erfarenhet visar att patienter som genomgår axeloperationer, lungresektioner, hysterektomier eller knäoperationer kan vara svåra att smärtlindra effektivt.

Val av kirurgisk metod med minimal invasiv teknik, såsom laparoskopi vid abdominella operationer [30, 31] eller video-assisterad torakoskopisk kirurgi (VATS) [32] kan minska de postoperativa smärtorna och förmodligen reducera uppkomsten av långvariga smärttillstånd. Enkla åtgärder, som att lägga hudincisionen på ett korrekt anatomiskt och fysiologiskt sätt, kan förbättra den postoperativa konvalescensen [14]. Att vid elektiv laparotomi använda en transversal i stället för median incision ger mindre postoperativ smärta, påverkar lungfunktionen mindre och minskar risken för särruptur och bildning av ärrbräck [14]. En nyare översikt har dock ifrågasatt den kliniska relevansen av dessa fynd [33].

*Sammanfattning:* Typ av ingrepp samt incisionens storlek och placering kan påverka grad av postoperativ smärta.

## Demografiska faktorer

**Kön.** Könrelaterade skillnader i tolerans för experimentella smärtstimuli, särskilt vad gäller elektrisk stimulering, har beskrivits, och kvinnor uppvisar generellt sett lägre elektriska detektionströsklar, smärttrösklar och toleransnivåer än män [34, 35]. Detta kan indikera att perception av elektrisk stimulering är förknippad med högre ångestnivå och större grad av obehag hos kvinnor än hos män [34].

Det har även diskuterats om det föreligger variabilitet i mätningar av elektriska trösklar relaterad till menstruationscykeln [35]. En hypotes är att experimentella smärttest aktiverar endogena kognitiva, affektiva smärtmodulerande mekanismer i högre utsträckning hos kvinnor än hos män [36]. I två nyligen publicerade översiktsstudier beskrivs resultaten för kön som prediktiv faktor som motsägelsefulla [37, 38].

I en av artiklarna diskuteras även om könsskillnader i postoperativ smärta och postoperativ analgetikaförbrukning också är beroende av val av testpopulation [37]. Man såg i en av de undersökta studierna en negativ korrelation mellan kvinnligt kön och postoperativ analgetikaförbrukning i en kinesisk population [39], medan man i studier på en brittisk respektive en colombiansk population sett att kvinnliga patienter uppvisade lägre smärttrösklar och smärttolerans [15] samt högre postoperativ analgetikaförbrukning [40].

*Sammanfattning:* Det finns resultat som talar för könsskillnader vad gäller såväl experimentellt inducerad som postoperativ smärta. Orsaken till dessa skillnader förefaller dock vara multifaktoriell, och det är inte helt klart om det är patientens kön som egentligen har betydelse. Det är därför svårt att dra säkra slutsatser av tidigare studier.

**Ålder.** Flera studier visar att intensiteten av postoperativ smärta minskar med stigande ålder. Ett antal möjliga orsaker till detta har diskuterats. En teori är att åldrandet försvagar den perifera nociceptiva funktionen, vilket i sin tur skulle ge minskad smärta och reducera morfinbehovet [41]. Högre ålder medför även förändringar i distribution [42], metabolism [43, 44] och elimination [44, 45] av läkemedel, vilket kan ge

förstärkt och förlängd effekt av tex opioidanalgetika [46, 47] och bidra till lägre analgetikabehov.

I en översiktsstudie presenteras lägre ålder som en av fyra signifikanta prediktorer för högre postoperativ smärtintensitet [37]. I en annan översiktsartikel, som undersökt prediktiva faktorer för utveckling av långvarig postoperativ smärta, är resultaten i de granskade studierna mer divergerande [38].

*Sammanfattning:* Det finns hållpunkter för att ålder kan spela roll för graden av postoperativ smärta, men resultaten av tidigare studier går isär och tillåter inte några säkra slutsatser.

## Psykologiska faktorer

**Ångest.** Ångest är en väl undersökt faktor i prediktiva studier. Ett antal studier har rapporterat att preoperativ ångest [48, 49] förefaller associerad med utveckling av svår postoperativ smärta. Ångest är ett emotionellt stresstillstånd, som är kopplat till dels individens karaktärsdrag (konstitutionell ångest), dels den aktuella situation som individen befinner sig i (situationsbunden ångest). Ångest karakteriseras av stress, rädsla och aktivering av det autonoma nervsystemet och är alltså associerad till samma psykiska och fysiologiska svar som akut smärta [50].

I en kanadensisk översiktsstudie var preoperativ ångest den vanligaste prediktiva faktorn för postoperativ smärta bland de granskade studierna [37].

Preoperativ ångest är vanligt förekommande, med en prevalens mellan 11 procent och 80 procent, där variationen är beroende av framför allt mätmetod [50]. Prevalensen av måttlig till svår postoperativ smärta är som tidigare nämnts omkring 30 procent [5]. Preoperativ ångest är alltså betydligt vanligare förekommande än måttlig till svår postoperativ smärta, vilket gör att sambandet dem emellan framstår som relativt ospecifikt. Detta kan vara en av flera möjliga förklaringar till att det endast finns ett fåtal studier av preoperativa beteendearter eller farmakologiska interventioner som indikerar kliniskt signifikant förbättring av postoperativ smärtstillning [50].

**Depressivitet.** Flera studier har även identifierat depressivitet som en prediktor för grad av postoperativ smärta [18, 51, 52]. Detta är inte förvånande, med tanke på kopplingen mellan depressivitet och ångest, som ju också visats samkorrelera med postoperativ smärtintensitet.

I en prospektiv kohortstudie av 346 patienter som genomgick abdominell kirurgi sågs en signifikant positiv korrelation mellan depressivitet och postoperativ smärtintensitet [18]. En annan studie av patienter som genomgickolecystektomi visade liknande resultat, medan preoperativ ångest inte visade sig vara prediktivt [51]. I en studie av patienter som genomgick bröstkirurgi sågs däremot inget samband mellan preoperativ depressivitet och postoperativ smärtskattning [53].

**Benägenhet till katastroftänkande.** Med katastroftänkande menas en överdrivet negativ reaktion på smärtsamma eller obehagliga situationer. Katastroftänkande patienter har svårigheter med att avleda uppmärksamheten ifrån smärtan och har ofta en negativ syn på sin förmåga att hantera smärtan, vilket kan inverka negativt på det postoperativa förloppet. I kejsarsnittsstudier har man sett samband mellan postoperativ smärta och preoperativt katastroftänkande och ångest [22, 23].

**Psykologisk sårbarhet.** Psykologisk sårbarhet innebär en ökad tendens att uppleva negativa känslor såsom ilska, ångest,

## »Experimentell smärtstimulering är ett av de nyare redskapen för att predicera postoperativ smärta.«

skuld och depressivitet [50]. Med tanke på samvariationen med ångest och depressivitet är det inte oväntat att även psykologisk sårbarhet visat sig vara korrelerad med postoperativ smärtintensitet [20]. Studier av patienter som genomgått kolecystektomi har visat samband mellan preoperativ psykologisk sårbarhet och postoperativ smärta [19, 20, 54]. I en tysk översiktsartikel om psykosociala prediktorer för långvarig postoperativ smärta beskrivs fyra högkvalitativa studier där man undersökt preoperativ psykologisk sårbarhet som prediktor [38]. I tre av studierna fanns ett positivt samband med grad av långvarig postoperativ smärta [19, 54, 55].

**Sammanfattning:** Det finns data som talar för en korrelation mellan psykologiska faktorer och postoperativ smärtintensitet. Intervention med läkemedel eller samtalsterapi har inte visat sig minska den postoperativa smärtan men att vara medveten om psykologiska faktorer eventuella påverkan på postoperativ smärta ger möjlighet att anpassa smärtlindringen.

### Preoperativ smärta

Smärta före kirurgi, såväl akut som kronisk, är en känd positiv prediktor för graden av postoperativ smärtintensitet [16, 19, 28, 29, 53]. Orsakerna till att preoperativ smärta ger mer intensiv postoperativ smärta kan vara flera. Pågående smärta kan ge förändringar i centrala nervsystemet, och förstärkning av smärtsignalen är troligen en av orsakerna till ökad postoperativ smärta [56, 57]. Pågående behandling med opioider medför risk för både utveckling av tolerans och hyperalgesi (ökad smärtkänslighet) [58]. Patienter med pågående smärta kräver därför särskild uppmärksamhet vad gäller preoperativ bedömning och noggrann planering av det perioperativa vårdförloppet, inklusive smärtbehandling.

**Sammanfattning:** Preoperativ smärta ökar risken för att utveckla svår postoperativ smärta, vilket bör beaktas då man planerar smärtbehandlingen.

### Experimentell smärta

Under de senaste 10 åren har flera studier publicerats där man fokuserat på undersökningar av respons på experimentellt inducerad smärta som prediktor för postoperativ smärtintensitet [24]. Den vanligaste testmetoden är kvantitativ sensorisk testning (QST; quantitative sensory testing), inom smärtforskningen definierad som alla kvantifierbara mekaniska (tryck, vibration, lätt beröring), termala (värme, kyla) och elektriska stimuleringmetoder.

Användandet av QST innebär att stimuli kan standardiseras och reproduceras, vilket ger möjlighet till tillförlitliga jämförelser av olika patienters testresultat. Vanligtvis mäts stimuleringströskel (när man precis registrerar ett stimuli), smärttröskel (när man registrerar ett stimuli som smärtsamt), smärttolerans (hur länge ett standardiserat smärtsamt stimuli kan uthärdas) och/eller övertröskliga stimuli (stimuli över smärttröskeln).

Det finns evidens för att övertrösklig smärtstimulering har bättre prediktiv förmåga än smärttrösklar vad gäller klinisk smärta och behov av analgetika [36, 59]. Detta är visat i flera studier där man använt sig av termala stimuli [23, 26, 27]. I studier (med enbart kvinnliga patienter) där man använt sig av elektriska stimuli har man däremot sett att smärttröskelvärden korrelerade bättre till postoperativ smärtintensitet än övertröskliga stimuli [29, 60].

Tidigare studier har visat att experimentell smärtekänslighet korrelerar bättre till postoperativ smärta än demografiska [15, 61] och psykologiska faktorer [50, 53] (Tabell I). Bäst resultat (i form av högre prediktiva värden) ses i studier med sammansatta modeller där man tagit hänsyn till både experimentella smärtvariabler, psykologiska faktorer och preoperativ smärta [27]. Ett undantag är en dansk kejsarsnittsstudie från 2007, där man såg en mycket god korrelation med elektrisk smärttröskel som ensam prediktiv faktor [29].

De flesta studier av experimentell smärtstimulering undersöker statiska värden på smärtekänslighet (tröskelvärden, tolerans), medan den kliniska smärtan är betydligt mer variabel och dynamisk till sin natur.

Ett sätt att komma närmare den kliniska situationen är att undersöka de endogena system som modulerar smärtsignalerna på vägen från periferin till hjärnbarken. I en studie publicerad 2007 undersöktes aktivitet av det endogena smärtnivåsystemet (diffuse noxious inhibitory control; DNIC) i relation till utveckling av långvarig postoperativ smärta [62]. Man fann att låg DNIC-aktivitet och akut postoperativ smärta var oberoende prediktiva faktorer för utveckling av långvarig postoperativ smärta.

Intressant nog sågs inget statistiskt signifikant samband mellan DNIC-aktivitet, smärttrösklar eller övertröskliga stimuli och graden av akut postoperativ smärta. Författarna förklarar detta med att den akuta postoperativa fasen påverkas av många olika faktorer (stress, sömn, tarmrörelser, mobilisering), vilket kan dölja individuell känslighet för smärta och därmed även den prediktiva förmågan hos de experimentella smärttesten.

I en senare studie utvärderade samma forskargrupp sambandet mellan preoperativ respons på upprepade smärtstimuli (10–15 stimuli med 1–2 sekunders intervall) och postoperativ smärtskattning. Hypotesen var att neuroplasticitet postoperativt påverkar graden av smärta, och undersökning av respons på repetitiva stimuli är ett sätt att värdera graden av neuroplasticitet hos den enskilda personen. Studien påvisade ett statistiskt signifikant samband mellan ökad känslighet för repetitiva smärtstimuli och högre skattad smärta postoperativt [63].

I en nyligen publicerad studie påvisades sensoriska störningar i operationsområdet även hos smärtfria patienter som genomgått herniotomi [64]. Neuroplasticitet i form av sensorisk dysfunktion kan alltså förekomma utan samtidig långvarig postoperativ smärta, vilket antyder att något ytterligare krävs för utveckling av långvarig smärta.

**Sammanfattning:** Experimentell smärtstimulering är ett av de nyare redskapen för att predicera postoperativ smärta. Flera studier har visat goda resultat, både med smärtekänslighet som ensam prediktor och som del i en multivariat modell. Det är dock inte klarlagt huruvida tröskelstimuli eller övertröskliga stimuli bäst predicerar grad av postoperativ smärta. Resultaten skiljer sig också åt beroende på vilken typ av smärtstimuli som används. En stor fördel är möjligheten att standardisera och reproducera stimuli. Metoden begränsas av att den är tidskrävande och beroende av avancerad apparatur.

### Farmakogenetik

Farmakogenetik är ett relativt nytt och spännande område som kan förklara en del av skillnaden i respons på olika läkemedel. Genetiska faktorer kan påverka både farmakokinetik (hur kroppen påverkar läkemedlet) och farmakodynamik (hur läkemedlet påverkar kroppen).

**Farmakokinetik.** Den dos morfin som behövs för adekvat

smärtlindring varierar mellan olika individer. Degradering av morfin till det mer vattenlösliga morfin-3-glukuronid och morfin-6-glukuronid katalyseras av enzymet uridindifosfat-glukuronosyltransferas (UGT2B7). Polymorfi i genen som kodar för enzymet kan påverka nedbrytningen av morfin [25]. Ett annat viktigt enzym, CYP2D6, är involverat i nedbrytningen av många läkemedel. Enzymet behövs för konvertering av kodein till morfin, och genotypen varierar kraftigt mellan individer. Det finns både »snabba« och »långsamma« metaboliserare. Långsamma metaboliserare har i princip ingen nytta av kodein.

CYP2D6 är även involverat i metabolismen av tramadol, och en studie har påvisat att långsamma metaboliserare behövde mer tramadol för att bli smärtlindrade än snabba metaboliserare [65]. Den interindividuella skillnaden i serumkoncentration av morfin och dess metaboliter är större än skillnader i morfindoser, vilket talar för att även andra faktorer förutom farmakokinetik är involverade.

**Farmakodynamik.** Under senare år har genen för katekol-O-metyltransferas (COMT) kunnat relateras till upplevelsen av smärta [66, 67]. COMT är ett viktigt enzym för inaktivering av noradrenalin, adrenalin och dopamin. En vanligt förekommande enbaspolymorfi (SNP), Val158Met, i COMT-genen leder till variation i enzymets aktivitet, men polymorfierna påverkar även smärtkänslighet [66]. I en studie genotypade man Val158Met-polymorfi hos 200 cancerpatienter och såg att variabiliteten i morfineffekt delvis kunde förklaras av variation i COMT-genen [67].

Flera olika enbaspolymorfier har upptäckts i genen som kodar för  $\mu$ -opioidreceptorn. En vanligt förekommande är A118G. Homozygota är i behov av två till fyra gånger större opioiddos för att uppnå samma analgetiska effekt som de som inte har varianten [68, 69].

Morfins farmakologi är komplex och påverkas av många faktorer och är troligen beroende av genetiska variationer i flertalet gener, både vad gäller gener som är direkt involverade i opioidsystemet och gener i andra system såsom COMT. Eftersom antalet kombinationer av olika genetiska polymorfier är astronomiskt stort, krävs ny teknologi (s.k. genome-wide association-studier; GWAS) där mer än 1 miljon olika enbaspolymorfier från varje individ kan kartläggas och studeras [70].

För sådana studier krävs dock undersökningar av 1 000–3 000 individer. Inom de närmaste åren kommer de första undersökningsresultaten att publiceras, vilket förväntas spela en viktig roll för prediktion av långvarig postoperativ smärta [71].

**Sammanfattning:** Troligen kommer en alltmer ökad kunskap inom genetiken att hjälpa oss att individuellt anpassa smärtbehandlingen framöver.

## Konklusion

- Smärta är en multifaktoriell och individuell upplevelse. Tidigare studier har visat att typ av kirurgi, kön, ålder, psykologiska faktorer, preoperativ smärta, smärtkänslighet och genetiska faktorer kan påverka graden av postoperativ smärta.
- Prediktion av postoperativ smärta är ett relativt nytt område inom smärtforskningen. Det innebär möjlighet till individuellt anpassad smärtlindring, med mindre risk för utveckling av akut och möjligen även långvarig smärta.
- Statistiska modeller som tar hänsyn till multipla prediktiva faktorer (multivariata modeller) för postoperativ smärta är att föredra i syfte att ge bästa möjliga prediktiva värden.
- Under de senaste åren har det publicerats artiklar där man sett att funktionen hos endogena smärtnodulerande system respektive neuroplasticitet i CNS är signifikant prediktiva faktorer för grad av postoperativ smärta. Detta är ett nytt och högtintressant område, som kan innebära möjligheter till förbättrade prediktiva värden i framtida studier. Farmakogenetiska aspekter har än så länge inte undersökts i dessa sammanhang, men ter sig även de lovande ur ett prediktionsperspektiv.
- Redan idag kan vi använda viss kunskap inom prediktion såsom att patienter med pågående smärta före en operation har större risk att utveckla svår postoperativ smärta. Troligen har psykologiska faktorer betydelse för risken för svår postoperativ smärta, men resultatet av tidigare studier har visat en begränsad prediktiv potential. Andra faktorer såsom smärtkänslighet ter sig lovande ur prediktiv synvinkel, men kräver ytterligare forskning vad gäller dels vilken modalitet som ska användas, dels utveckling av ett kliniskt lätt användbart redskap.

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Inga uppgivna.

## REFERENSER

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333.
- Fletcher D, Fermanian C, Marday A, Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain*. 2008;137:233-4.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618-25.
- Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain*. 2006;7:626-34.
- Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth*. 2002;89:409-23.
- Werner MU, Kehlet H. Characterization of persistent postoperative pain by quantitative sensory testing. *European Journal of Pain Supplements*. 2010;4:203-7.
- Werner M, Thomas O, Rudin Å. Postoperativ smärta vid större kirurgi. In: Werner M, Leden I, redaktörer. Smärta och smärtbehandling. Solna: Liber; 2010. p. 298-307.
- Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*. 2003;105:415-23.
- Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain*. 2001;90:261-9.
- Werner MU, Mjöbo HN, Nielsen PR, Rudin Å. Prediction of postoperative pain: a systematic review of predictive experimental pain studies. *Anesthesiology*. 2010;112:1494-1502.
- Palmer SN, Giesecke NM, Body SC, Shernan SK, Fox AA, Collard CD. Pharmacogenetics of anesthetic and analgesic agents. *Anesthesiology*. 2005;102:663-71.
- Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009;111:657-77.
- Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Jarvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EA. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) – a systematic review. *Eur J Pain*. 2009;13:719-30.
- Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Arendt-Nielsen L. Preoperative back pain is associated with diverse manifestations of central neuroplasticity. *Pain*. 2002;97:189-94.
- Nikolajsen L, Ilkjaer S, Jensen TS. Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. *Eur J Pain*. 2000;4:327-34.
- Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun B, Best LA, et al. Prediction of chronic post-operative pain: preoperative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*. 2008;138:22-8.
- Weissman-Fogel I, Granovsky Y, Crispel Y, Ben-Nun A, Best LA, Yarnitsky D, et al. Enhanced pre-surgical pain temporal summation response predicts post-thoracotomy pain intensity during the acute postoperative phase. *J Pain*. 2009;10:628-36.
- Aasvang EK, Kehlet H. Persistent sensory dysfunction in pain-free herniotomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:291-8.
- Mogil JS. Are we getting anywhere in human pain genetics? *Pain*. 2009;146:231-2.
- Kehlet H, Macrae WA, Stubhaug A. Persistent postoperative pain: pathogenetic mechanisms and preventive strategies. In: Mogil JS, editor. *Pain 2010 – An updated review: refresher course syllabus*. Seattle: IASP Press; 2010. p. 3-12.