

Postoperativ variasjon i morfins virkning etter hysterektomi

Mastergradsoppgave i farmasi

Maren Nøstvold



Avdeling for farmasøytisk biovitenskap

Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskaplige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2009

Postoperativ variasjon i morfins virkning etter hysterektomi

Maren Nøstvold

Masteroppgave ved avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt
Det matematisk-naturvitenskaplige fakultet, UiO
Utført ved Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk
Det medisinske fakultet, NTNU



Veiledere:

Professor Ola Dale

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Det medisinske fakultet, NTNU

Professor Hege Christensen

Farmasøytisk institutt, Det matematisk – naturvitenskaplige fakultet, UiO

Senioringeniør Turid Nilsen

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Det medisinske fakultet, NTNU

Førsteamanuensis Mette Haase Moen

Institutt for laboratoriemedisin, barne–og kvinnesykdommer, Det medisinske fakultet, NTNU

Forord

Masteroppgaven er utført som en del av mastergraden i farmasi ved Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo. Arbeidet er utført i perioden september 2008 til mai 2009 ved Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk ved St. Olavs Hospital, NTNU.

Først og fremst vil jeg rette en spesiell takk til mine veiledere her i Trondheim, professor Ola Dale, senioringeniør Turid Nilsen og overlege Mette Haase Moen for enestående hjelp, tålmodighet og verdifulle innspill under hele perioden. Deres engasjement og gode humør har gjort dette til et meget spennende og lærerikt år. Videre vil jeg takke min internveileder ved Farmasøytisk Institutt, professor Hege Christensen for gode råd, kjempegodt humør og oppmuntrende samtaler i løpet av året.

Studien utgikk og var organisert fra Forskningsgruppe smerte og palliasjon. En stor takk til Risa Lonnee-Hoffmann, Kristin M. Husby og Kristin Johansen for rekruttering og organisering av pasienter. Jeg vil også rette en takk til leger og sykepleiere ved Kvinneklinikken, St. Olavs Hospital og personalet ved Orkdal sykehus for gjennomføringen av studien. Takker også Klinisk kjemisk avdeling for blodprøvetaking og analyse av hormoner.

Takk til stipendiat Trine Naalsund Andreassen og Berit Bjelkåsen for god hjelp med det praktiske arbeidet. En ekstra stor takk til stipendiat Trude Rakvåg for veldig god hjelp i innspurten. Takk for lån av LC-MS-MS til DMF/INM

Ellers vil jeg rette en takk til alle mine medstudenter i ”glassburet” for mange morsomme og spennende samtaler. Og ikke minst en stor takk til farmasistudent Elisabeth Risheim for uvurderlig forståelse og oppmuntring. Tilslutt en helt spesiell takk til Peder og familie for utrolig god støtte, en helt urimelig mengde med tålmodighet og oppmuntring gjennom hele perioden.

Trondheim, mai 2009

Maren Nøstvold

Innhold

FORORD	3
ABSTRACT	7
SAMMENDRAG	9
FORKORTELSER	11
1. INTRODUKSJON	12
1.1 BAKGRUNN OG MÅLSETTING.....	12
1.2 SMERTESYSTEMET.....	13
1.2.1 Smertesystemets anatomi og fysiologi.....	13
1.2.2 Signaloverføringen.....	14
1.2.3 Sentrale hemmende mekanismer.....	14
1.3 FARMAKOLOGI.....	15
1.3.1 Morfin.....	15
1.3.2 Cellulær virkningsmekanisme.....	16
1.3.3 Farmakodynamikk.....	17
1.3.4 Farmakokinetikk.....	18
1.4 KJØNNSHORMONER OG SMERTE.....	20
1.4.1 Kjønnforskjeller.....	20
1.4.2 Kvinnelige kjønnshormoner og smertetilstander.....	20
1.4.3 Menstruasjonssyklus og smerte.....	21
1.4.4 Hormonbehandling og smerte.....	22
1.4.5 Kjønnshormoner og opioid analgetika.....	23
1.4.6 Mekanismer for kjønnforskjeller i smerteopplevelser.....	23
1.4.7 Mekanismer for kjønnforskjeller i opioid analgetika.....	24
1.5 TIDLIGERE STERKE SMERTEOPPLEVELSER.....	25

2. MATERIALER OG METODER.....	28
2.1 TEORETISK DEL.....	28
2.1.1 Prøveopparbeidelse.....	28
2.1.2 Fast fase ekstraksjon.....	28
2.1.3 High performance liquid chromatography (HPLC).....	29
2.1.4 Tandem massespektrometri (MS-MS).....	29
2.2 EKSPERIMENTELL DEL.....	31
2.2.1 Analyseprinsipp.....	31
2.2.2 Strukturformler.....	31
2.2.3 Analysestandarder og kjemikalier.....	31
2.2.4 Løsninger.....	32
2.2.5 Prøveopparbeidelse for analyse av morfin og metabolitter.....	33
2.2.6 Analyse av prøvene ved LC-MS-MS.....	33
2.2.7 Validering av metode.....	35
2.2.8 Resultater for validering.....	36
2.2.9 Den kliniske studien.....	37
2.2.10 Farmakokinetiske beregninger.....	38
2.2.11 Statistiske analyser.....	39
3. RESULTATER.....	41
3.1 DEMOGRAFISKE PASIENTDATA.....	41
3.2 SMERTEANGIVELSER UNDER STUDIE PERIODEN.....	43
3.3 MORFINADMINISTRASJON OG FARMAKOLOGISKE OBSERVASJONER.....	45
3.3.1 Morfin dose.....	45
3.3.2 Serumkonsentrasjoner av morfin, M3G og M6G.....	47
3.4 FARMAKOKINETISKE BEREGNINGER.....	49
3.5 KVINNELIGE KJØNNSHORMONER.....	51
3.6 TIDLIGERE SMERTEOPPLEVELSER SOM FØDSLER.....	55

4. DISKUSJON.....	58
4.1 DEMOGRAFISKE PASIENTDATA.....	58
4.2 SMERTEANGIVELSER UNDER STUDIE PERIODEN.....	58
4.3 MORFINADMINISTRASJON OG FARMAKOLOGISKE OBSERVASJONER.....	59
4.4 FARMAKOKINETISKE BEREGNINGER.....	61
4.5 KVINNELIGE KJØNNSHORMONER.....	61
4.6 TIDLIGERE SMERTEOPPLEVELSER SOM FØDSLER.....	63
5. KONKLUSJON.....	65
KILDELISTE.....	66

Abstract

Background and aim: The dose of morphine that is required to achieve good pain relief varies from one person to the other. It has long been known that men and women experience pain and respond to some analgesics differently. Recent studies indicate that the female hormone oestrogen might have a modulating effect on the perception of pain. It is also shown that women's sense of pain varies during the menstruation cycle. The purpose of this study was to investigate if the level of oestrogen in women experiencing postoperative pain could be an explanatory variable to the individual variation in morphine needed to achieve pain relief.

Rollman (1979) presented a theory about people that have experienced intensive pain earlier in life would be more conservative in their present pain perception. Giving birth is characterized as the most painful incident in a woman's life. In this study, the aim was to investigate if previous pain associated with births could have a modulating effect on pain perception later in life.

Method: 75 patients scheduled for non-malign abdominal hysterectomy with postoperative PCA (patient-controlled analgesia) morphine, were included in the study. There were done registrations on pre-per- and postoperative medication, inclusive exact morphine consumption. Blood samples for hormone measures of both oestrogen and progesterone were taken pre- and postoperative. Pain anamneses during previous births were also documented. Subjective measures on pain were conducted with 11- points' numeric rating scale (NRS). Morphine and metabolites measured in serum were quantified by a validated LC-MS-MS method.

Results: During the postoperative period, a considerable individual variation in administrated morphine dose was observed. Large differences in NRS- pain measures between the patients were also found. The results indicate that premenopausal women used nearly twice as large dose of morphine as postmenopausal women. Women who described pain during previous childbirth as mild/moderate (pain ≤ 6), used nearly 50 % less morphine than women who reported strong pain when delivering (pain ≥ 7).

Conclusion: This study indicates that women administering high doses of morphine in the postoperative period, compared to women who administrate lower doses of morphine, do so because of higher sensitivity to pain and/or lower sensitivity to morphine. However, it is important to note that these results are based on very homogenous data. It was found that oestrogen can explain some of the difference in morphine dose. To confirm if level of female hormones have a certain pain-modulating effect in administering morphine postoperative, further studies are needed. Women, who had experienced strong pain when giving birth, showed a tendency to correspondingly strong pain following a later surgical operation.

Sammendrag

Bakgrunn og mål: Morfindosen som trengs for adekvat smertelindring varierer fra person til person. Det har i lang tid vært kjent at menn og kvinner opplever smerten forskjellig, samt responderer ulikt på enkelte analgetika. Nyere forskning tyder på at det kvinnelige kjønnshormonet østrogen kan ha en modulerende effekt på smerteopplevelsen. Det er vist at kvinners følelse av smerte varierer under menstruasjonssyklusen. Hensikten med denne studien var å undersøke om østrogennivå hos kvinner som opplever postoperativ smerte, kan være en forklaringsfaktor på den interindividuelle variasjonen i morfindose som trengs for å oppnå smertelindring.

Rollman fremla i 1979 en teori om at personer som har erfart sterke smerter tidligere i livet vil være mer konservative i sin nåværende smerteangivelse. Fødsel karakteriseres som den mest smertefulle begivenheten i en kvinnes liv. I denne studien var formålet å undersøke om tidligere fødselssmerte kan ha en modulerende effekt på smerteopplevelsen senere i livet

Metode: 75 pasienter planlagt til non-malign abdominal hysterektomi med postoperativ PCA (pasient-kontrollert analgesi) morfin, ble inkludert i studien. Det ble gjort registreringer på pre-per- og postoperativ medikasjon, inklusive nøyaktig morfinforbruk. Blodprøver for hormonmålinger av østrogen og progesteron ble tatt pre-og postoperativt. Det ble i tillegg registrert smerteanamnese ved tidligere fødsler. Subjektive målinger på smerte ble utført med 11-punkts nummerisk måleskala (NRS). Morfin og metabolitter målt i serum ble kvantifisert ved en validert LC-MS-MS metode.

Resultater: Det ble observert en betydelig interindividuell variasjon i administrert morfindose under den postoperative registreringsperioden. Registrerte NRS-smertemålinger viste også store forskjeller mellom pasientene. Resultatene indikerer at premenopausale kvinner brukte nesten dobbel så stor morfindose som postmenopausale kvinner. Kvinner som hadde angitt smerte under fødselen som mild/moderat (smerte ≤ 6) brukte nesten 50 % lavere morfindose enn kvinner som hadde angitt fødselssmerten som sterk (smerte ≥ 7).

Konklusjon: Ut fra registreringer i denne studien som er basert på et meget homogent pasientmateriale, er det en indikasjon for at kvinner som administrerer høye doser morfin i postoperativ periode gjør det på grunn av høyere smertefølsomhet og/eller lavere

morfinfølsomhet sammenlignet med kvinner som administrerer lavere morfindoser. Det ble vist at østrogen kan forklare noe av doseforskjellen. For å bekrefte om nivå av kvinnelige kjønnshormoner har en sikker smertemodulerende effekt i forhold til administrering av morfin i en postoperativ fase, er det nødvendig med flere studier. Kvinner som hadde opplevd sterke smerter ved fødsel viste en tendens til tilsvarende høy smerteopplevelse etter et senere kirurgisk inngrep.

FORKORTELSER

AcN	Acetonitril
AMPA-reseptor	α -amino-3-hydroksey-5-metyl-4-isoxazolpropionsyre-reseptor
ASA-gruppe	The American Society of Anesthesiologists` physical status classification
AUC	Arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven
cAMP	Syklisk adenosinmonofosfat
Cl	Clearance
CNS	Sentralnervesystemet
CO ₂	Karbondioksid
C _{ss}	Likevektskonsentrasjonen (konsentrasjonen i steady state)
FSH	Follikkelstimulerende hormon
GABA	γ -amino butyric acid
GI	Gastrointestinal
HPLC	High performance liquid chromatography (væskekromatografi)
HRT	Hormonerstatningsterapi
IS	Intern standard
LC	Locus ceruleus
LC-MS-MS	Væskekromatografi etterfulgt tandem massespektrometri
LOQ	Limit of quantification (kvantifiseringsgrense)
MA	Maursyre
MeOH	Metanol
MOR	Morfin
MOR-d3	IS(d3)-morfin
MRM	Multipel reaksjonsmonitorering
MS	Massespektrometer
M3G	Morfin-3- β -D-glukuronid
M6G	Morfin-6- β -D-glukuronid
M3G-d3	IS(d3)-morfin-3- β -D-glukuronid
M6G-d3	IS(d3)-morfin-6- β -D-glukuronid
NK1-reseptor	Nevrokinin 1-reseptor
NMDA-reseptor	N-metyl-D-aspartat – reseptor
NRM	Nucleus raphe magnus
NRPG	Nucleus reticularis paragigantocellularis
NRS	Numerisk smerteskala (numeric rating scale)
PAG	Periakveduktale grå substans
PCA	Pasient-kontrollert analgesi (Patient-controlled analgesia)
PET	Positron emission tomography
QC	Kvalitetskontroll (quality control)
RSD	Relativt standardavvik (relative standard deviation)
RVM	Rostroventrale medulla oblongata
SD	Standard avvik (standard deviation)
SE	Standard feilen (standard error)
SG	Substantia gelatinosa
SOP	Standard operasjonsprosedyre
SPE	Fast-fase-ekstraksjon (solid phase extraction)
STD	Standarder
TMD	Temporomandibulær smerte
5-HT	5-hydroksytryptamin

1. Introduksjon

1.1 Bakgrunn og målsetting

Morfin er et phenanthrene alkaloid som utvinnes fra opiumsvalmuen, *Papaver Somniferum* [1]. Legemidlet er brukt i lang tid og er godt innarbeidet i norsk medisin. Verdens helseorganisasjon (WHO) har gitt ut anbefaling om at morfin bør være gullstandard i behandling av moderat til kraftig cancersmerte [2], samt at det også er foretrukket legemiddel for smertelindring ved postoperativ smerte [3]. Det er betydelig individuell variasjon i behovet for morfin når det gjelder å lindre sterke smerter [4,5]. Variasjon er også tilstede ved opioid-induserte bivirkninger [5]. Forskjellen i dosebehov som kreves for adekvat smertelindring har tidligere blitt forklart ut fra faktorer som ulik biotilgjengelighet og smertesensitivitet [6,7]. At smerte i tillegg er et subjektivt fenomen kompliserer det hele og gjør smertebehandlingen mindre forutsigbar. Smerteangivelser ved ekvivalente smertestimuli kan omtrent dekke hele skalaen fra ”ingen smerte” til ”verst tenkelig smerte”. I tillegg kan kulturelle og psykologiske faktorer, samt individets personlighet være av betydning [8]. Den individuelle forskjellen i smerteopplevelse har utviklet seg til å bli et eget forskningsfelt, og det har de senere årene kommet holdninger om at andre faktorer kan være en del av årsaken. Det er gjort en rekke studier på om smerteopplevelse kan være påvirket av variasjon i flere gener [9]. Forskjellen i den kliniske effekten av morfin kan da ha sammenheng med gener som koder for opioidmetabolisme, transportproteiner, reseptorer eller modulerende systemer [10]. Det er også holdepunkter for at kvinnelige kjønnshormoner påvirker smerteresponsen. Det har vært kjent i flere år at kvinner og menn opplever smerte forskjellig, samt responderer ulikt på enkelte analgetiske legemidler. Disse kjønnsforskjellene har blitt demonstrert både i eksperimentelle og kliniske studier [11]. Det er i tillegg observert at fluktuasjoner i smertesensitivitet skjer under menstruasjonssyklusen [12], samt at disse har en tendens til å stabilisere seg når de hormonelle svingningene opphører [13].

I denne studien ble det inkludert kvinner som skulle fjerne livmoren (hysterektomi) av andre årsaker enn kreft. Etter kirurgi ble de behandlet med morfin ved hjelp av pasient-kontrollert analgesi (PCA). Abdominal hysterektomi produserer et betydelig smertetraume [14], og intravenøs administrering av morfin ved PCA har vist å gi en effektiv analgesi av postoperative smerter [15].

Formålet med denne oppgaven var å undersøke om kvinnelige kjønnshormoner kan være av en betydningsfull faktor når det gjelder å forklare den individuelle variasjonen i behovet for morfin for å lindre sterke smerter. Hovedfokuset var å se på om forskjellige nivåer av østrogen kan modulere smerteresponsen i varierende grad. Prosjektet vil også forsøke å belyse om tidligere sterke smerteopplevelser, som fødsler, gjenspeiles i behov for smertelindring ved et senere tidspunkt i livet.

1.2 Smertesystemet

1.2.1 Smertesystemets anatomi og fysiologi

Det fysiologiske grunnlaget for smerteopplevelse er vevsødeleggende stimuli som genererer elektrisk aktivitet i primære afferente fibre i det perifere nervesystemet. Disse sensoriske nervefibrene har frie nerveender kalt nociseptorer, som signaliserer mekaniske påkjenninger, sterke temperaturavvik, celledskade og inflammasjon. Den viktigste signalveien fra perifere reseptorer til kortikalt nivå skjer via myeliniserte C-fibre, som har en langsom ledningshastighet (1 m/s), eller via tynne myeliniserte A δ -fibre som har en mye raskere ledningshastighet (6-25 m/s) [16]. De nociseptive signalene går fra periferien til ryggmargens dorsalthorn, som fungerer som et viktig koblingspunkt for impulsene. Her skjer det en modulering av de innkommende signalene, slik at signaltrafikken videre kan hemmes eller forsterkes [17]. I dorsalthornet ender de ulike smertefibrene opp i et topografisk organisert nettverk av lamina. Både C-fibre og A δ -fibre termineres i de mer overfladiske lagene (lamina I og II), mens sistnevnte i tillegg går dypere inn (lamina V). Her danner de stimulerende synapser med 2.ordens nevroner. Mange analgetika som brukes i klinisk praksis, som for eksempel opioider, utøver en viktig del av sin smertedempende virkning akkurat på disse synapsene [18]. Fra dorsalthornet krysser aksonene fra 2.ordens nevroner til kontralateral side og danner en oppadstigende bane; tractus spinothalamicus. Disse ender hovedsakelig i thalamus, men også i hypothalamus, amygdala, periakveduktale grå substans (PAG) og retikulærsubstansen [19]. Thalamiske projeksjonsnevroner sender sine aksoner til forskjellige regioner av hjernebarken inklusive somatosensorisk cortex, fremre del av gyrus cinguli og insula [20].

1.2.2 Signaloverføringen

Et stort antall transmittorer og reseptorer i dorsalthornet bidrar til komplekse synaptiske interaksjoner. Åpning av Ca^{2+} -kanaler presynaptisk utløser frisetting av glutamat og peptider i den nevrokjemiske synapsen. Glutamat-mediert transmisjon er en hurtig og eksiterende mekanisme som vil aktivere AMPA (α -amino-3-hydroksey-5-metyl-4-isoxasolpropionsyre) – reseptoren slik at Na^+ -kanaler åpnes. Dette vil gi en rask depolarisering som etter hvert vil fjerne Mg^{2+} -blokkaden fra NMDA (N-metyl-D-aspartat) – reseptoren, slik at Ca^{2+} strømmer inn i cellen. Den påfølgende økningen av Ca^{2+} vil aktivere ulike intracellulære signalsystemer [21]. Frigjøring av neuropeptidet substans P øker også under nocisepsjon og binder seg til nevrokinin 1-reseptor (NK1-reseptor), som er lokalisert i de øverste lamina [22]. Binding til reseptoren fører til et langsomt eksitatorisk synapsepotensiale i dorsalthornets nevroner, og forsterker glutamats virkning [23].

1.2.3 Sentrale hemmende mekanismer

Sentrale inhibitoriske systemer finnes både på spinalnivå, samt supraspinale nivåer. Mange signalstoffer og reseptorer deltar i et nevronealt nettverk som strekker seg fra hjernebarken til ryggmargen [24]. Allerede den første synapsen i ryggmargens bakhorn er underlagt en slik kontroll. Nervoceller i et område av dorsalthornet (substantia gelatinosa, SG) som utgjør lamina II, består hovedsakelig av korte internevroner som er med på å kontrollere transmisjonen i smertebanene [23]. De inhibitoriske transmittorene GABA (γ -amino butyric acid) og glycin er involvert i smertetraffikken i SG-nevroner. De blir frigitt av ryggmargens internevroner og hemmer transmittorfrigjøringen fra de primære afferente nerveterminalene. Studier har vist at de høyeste konsentrasjonene av GABA og tilhørende GABA-reseptorer primært er lokalisert i lamina II i dorsalthornet [25]. Opioidsystemet er et av de viktigste inhibitoriske systemene, og SG er et viktig område for utøvelsen av den analgetiske effekten av administrerte opioid-agonister [26]. I tillegg inneholder dorsalthornet opioidpeptider som er med på å regulere den endogene kontrollen av smerte [27]. Aktivering av disse hemmende internevronene i SG skjer enten ved nedadgående inhibitoriske nevroner eller ved ikke-nociseptiv afferent input [23].

Reguleringen av det nedgående inhibitoriske systemet skjer kortikalt, i thalamus, hypothalamus og cortex. Disse områdene sender nevroner til PAG, et lite område av grå substans lokalisert i mesencephalon [23]. PAG viderefremidler de smertehemmende signalene

til ryggmargens bakhorn blant annet via dorsolaterale pons og rostroventrale medulla oblongata (RVM) [20]. Nucleus raphe magnus (NRM) er en del av RVM.

Transmittorsubstansene fra nevronene som projiserer fra NRM til dorsalhorns internevroner er serotonin (5-HT) og det endogene opioidet enkefalin. Disse vil utøve en inhiberende effekt på overføringen av det nociseptive stimuli. NRM mottar også informasjon om hvor mye aktivitet som når thalamus. Dette skjer via andreordens nevroner som går fra dorsalhorns, via nucleus reticularis paragigantocellularis (NRPG), og fungerer som en viktig tilbakekoblingsmekanisme for regulering av nociseptiv aktivitet [23]. I tillegg sender locus ceruleus (LC) noradrenerge nevroner til dorsalhorns, hvor noradrenalin er med på å hemme smerteoverføringen [24].

1.3 Farmakologi

1.3.1 Morfin

Morfin formidler sin smertestillende effekt ved stimulering av opioidreseptorer i sentralnervesystemet (CNS). Det finnes tre distinkte opioidreseptorer, med betegnelsen μ , κ og δ [28]. Disse blir normalt aktivert av de endogene peptidene β -endorfin, met-enkefalin og dynorfin. Nevroner som inneholder disse opioidpeptidene finnes i regioner som er involvert i generering av en smerterespons, hvor de utøver en smertehemmende effekt. Enkefaliner binder seg hovedsakelig til δ -reseptorer, mens β -endorfiner virker både på δ - og μ -reseptorer. Dynorfin har høyest affinitet til κ -reseptorer [29].

De forskjellige opioidene binder seg med ulik affinitet til disse reseptortypene og morfin blir karakterisert som en ren μ -reseptor agonist. Opioidreseptorene finnes i de nerveceller som prosesserer nociseptiv informasjon og er distribuert i perifert vev, så vel som i CNS. De ulike reseptortypene medierer forskjellige farmakologiske effekter [28,30]

- μ – reseptor: er vidt distribuert i CNS med høyest tetthet i neocortex, thalamus, nucleus accumbens, hippocampus og amygdala [31,32]. De er også lokalisert i de primære afferente nervefibrenes presynaptiske terminaler i ryggmargens dorsalhorns. Aktivering medierer analgetisk effekt både supraspinalt, spinalt og perifert [32]. I tillegg utøver de visse av de betydningsfulle uønskede effektene som respirasjonsdepressjon, eufori, nedsatt gastrointestinal motilitet, avhengighet og sedasjon [28,30].

- κ – reseptor: er lokalisert i ryggmargen, hjernestammen og limbiske områder [28]. Stimulering av denne reseptoren gir analgesi på spinalnivå, samt perifert. I tillegg medierer den effekter som dysfori og sedasjon [30].
- δ – reseptoren: har en mer restriktiv distribusjon i CNS, og finnes blant annet i neocortex og nucleus accumbens [31, 32]. I tillegg til analgesi spinalt, gir den også respirasjonsdepresjon og redusert gastrointestinal (GI) motilitet [30].

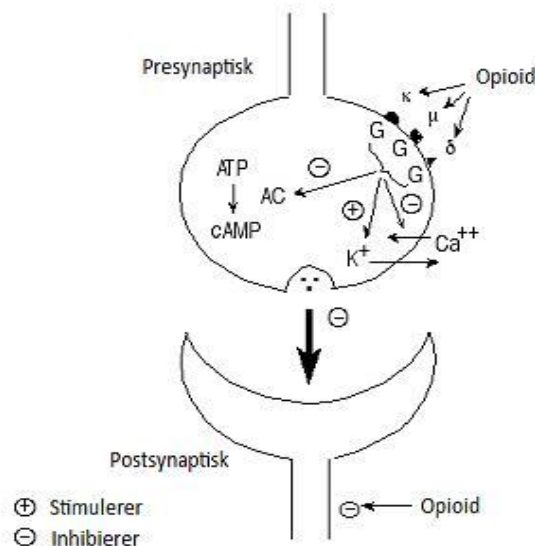
1.3.2 Cellulær virkningsmekanisme

Morfin formidler som beskrevet sin effekt via μ -opioidreseptoren. Opioidreseptorene tilhører familien av G-proteinkoblede metabotrope reseptorer. Ved aktivering av reseptoren vil G-proteinet påvirke effektoren enten via en direkte interaksjon eller via en mer indirekte mekanisme som involverer sekundære budbringersystemer [33].

Det er mange nivåer av nervesystemet som er involvert i transmisjonen, moduleringen og kontrollen av smerteoverføringen, både spinalt og supraspinalt. Administrering av morfin produserer analgesi begge steder.

1. Ved aktivering av presynaptiske opioidreseptorer i dorsalthornet får man en hemming av transmittorfrigjøring fra de primære afferente nerveterminalene.
2. Aktivering av supraspinale opioidreseptorer resulterer i transmisjon av nedgående signaler som blokkerer spinale nociseptive impulser [30].

Virkningsmekanismen til morfin på cellulært nivå er en hemming av transmittorfrigjøringen fra nerveterminalene ved at G-proteinet interagerer med ionekanaler direkte. Dette vil resultere i en åpning av K^+ -kanaler og en påfølgende inhibering av spenningsstyrte Ca^{2+} -kanaler. Resultatet av dette blir en hyperpolarisering av cellemembranen og en reduksjon i nevronets eksiterbarhet. Det vil også oppstå



Figur 1.1. Cellulær virkningsmekanisme til morfin [28].

en hemmet frisetting av transmittor- substanser på grunn av at Ca^{2+} -kanaler lukkes. Morfin vil i tillegg hemme enzymet adenylat syklase, et enzym som er lokalisert på plasmamembranens innside og katalyserer prosessen hvor ATP omdannes til cAMP (syklisk adenosinmonofosfat). Dette vil føre til en reduksjon av de intracellulære nivåene av cAMP [28,30] (Figur 1.1). Effekten av morfin er en total blokk av nociseptiv informasjon som ankommer ryggmargen, slik at smertestimuli ikke når frem til de somatiske områdene hvor de oppleves.

1.3.3 Farmakodynamikk

I tillegg til den analgetiske virkningen utøver morfin en rekke andre farmakologiske effekter, både perifert og sentralt. Disse er ofte uønskede virkninger.

Sentralnervøse effekter:

- Respirasjonsdepresjon og hostedempende effekt:
Morfin undertrykker ventilasjonen, spesielt frekvensen, ved å påvirke respirasjonssenteret i den forlengede marg. Det oppstår en reduksjon i respirasjonssenterets sensitivitet til karbondioksid (CO_2) [34]. Ved å virke inhiberende på aktiviteten i hosterefleks-senteret har morfin en hostedempende effekt [30].
- Kvalme og oppkast:
Morfin kan gi kvalme og brekninger ved å stimulere dopaminreseptorer i kjemoreseptorsonen i den forlengede marg [35].
- Pupille konstriksjon:
Ved stimulering av den parasymatiske kjernen av nucleus oculomotorius gir morfin pupillekonstriksjon [36].
- Eufori og sedasjon:
Morfin fører til eufori, en følelse av velbehag og velvære. Det kan også være sederende, spesielt i oppstart av behandlingen [37].

Gastrointestinale effekter:

Morfin reduserer peristaltikken og øker tonus i den glatte muskulaturen i magetarmkanalen. Dette fører til obstipasjon ved at passasjetiden av føde gjennom magetarmkanalen forlenges [30]. Morfin gir økt frigjøring av antidiuretisk hormon, noe som reduserer urinvolumet [35].

Kardiovaskulære virkninger:

Generelt sett svekkes ikke den kardiovaskulære funksjonen i alvorlig grad. Høye doser av morfin kan gi bradykardi ved en indirekte stimulering av vaguskjernen [36]. Det kan også oppstå hypotensjon ved at de fleste opioidanalgetika gir en perifer vasodilatasjon og hemming av baroreseptorreflekser. Cerebral vasodilatasjon og økt cerebrospinalt trykk kan da oppstå ved nedsatt bevissthet, ved at CO₂ hoper opp på grunn av redusert respirasjon induisert av legemidlet [37].

Andre virkninger:

Ved langvarig bruk av morfin kan immunologiske funksjoner svekkes. Påvirkning av det endokrine systemet kan også forekomme ved blant annet nedsatt produksjon av testosteron og påfølgende redusert libido [37]. Morfin har tilvenningsrisiko og pasienten kan utvikle toleranse [35].

1.3.4 Farmakokinetikk

Absorpsjon:

Morfin blir absorbert i en viss grad gjennom alle mucosa og den spinale durahinnen og finnes derfor i flere forskjellige administrasjonsformer [6]. Morfin blir nesten fullstendig absorbert fra GI. Men på grunn av signifikant og variabel 1.pasasje metabolisme har den en biotilgjengelighet på omtrent 30-50 % etterfulgt peroral administrasjon [35]. Passasjen over blodhjernebarrieren er relativt treg, grunnet lav lipidløselighet [6].

Distribusjon:

Etterfulgt absorpsjonen blir morfin raskt distribuert ut i kroppen, hovedsakelig til godt perfunderte organer og vev som nyrer, lunger, lever og milt [38]. Morfin og hovedmetabolittene krysser blodhjernebarrieren [6,39]. Studier i mus har vist at etter systemisk administrasjon av M6G (morfin-6-glukuronid) var det kun konjugert morfin som ble gjenfunnet i hjernen. Dette betyr at M6G penetrerer blod-hjernebarrieren i uforandret form og ikke blir omdannet til fritt morfin ved hydrolyse [40]. Morfin binder seg til plasmaproteinet albumin, og i noe mindre grad til gamma-globulin. Ved terapeutiske doser er bindingen uavhengig av dose, men avhengig av protein konsentrasjon. Proteinbindingen er omtrent 30-40 % [41]. Distribusjonsvolumet har stor interindividuell variasjon. Det er blitt rapportert mellom 1-6 L/kg i ulike studier [6]. Morfin inngår i tillegg i et enterohepatisk

kretsløp, hvor det via biliær ekskresjon når tarmen. Her blir metabolittene hydrolysert for senere å kunne reabsorberes [30].

Metabolisme:

Morfin gjennomgår en omfattende hepatisk biotransformasjon, hovedsakelig via fase II konjugering til metabolittene M3G (morfin-3-glukuronid) og M6G [6,30]. Konjugeringen skjer med co-substratet uridin difosfat (UDP)-glukuronsyre, og prosessen katalyseres av enzymet UDP glukuronyltransferase [1]. Ca 55 % av morfindosen omdannes til M3G og 10 % til M6G [42,43]. Rundt 5 % demetyleres til normorfin via CYP 3A4 og CYP2C8 [28]. Morfin er karakterisert som et høyclearance legemiddel ($Cl > 700$ ml/min) [44], hvor plasma hovedsakelig renses ved hepatisk metabolisme [45]. M6G binder seg til opioidreseptorer og er farmakologisk aktiv [46]. Flere dyrestudier har bekreftet at M6G utøver en mer potent smertestillende effekt, samt en lengre varighet av denne virkningen enn morfin [40,47]. Humane studier har også bekreftet hypotesen om at denne metabolitten spiller en rolle i smertelindringen som oppnås ved morfinbehandling [48,49], samt at den i mindre grad produserer uønskede effekter som blant annet kvalme og sedasjon [48]. Normorfin er også en farmakologisk aktiv metabolitt, men produseres i så små mengder at den ikke spiller noen signifikant rolle ved smertelindring hos mennesker [50]. Kvantitativt sett er M3G hovedmetabolitten av morfin, men siden den har veldig lav affinitet til opioidreseptorene utøver den ikke en analgetisk effekt [51]. Det er diskutert om denne metabolitten muligens antagoniserer den smertestillende effekten av morfin og M6G [52].

Ekskresjon:

Ekskresjonen av morfin er hovedsakelig renal (90%) på grunn av den høye vannløseligheten til de konjugerte metabolittene. Det meste av administrert morfin er eliminert i løpet av de første 24 timene [6]. Halveringstiden ($t_{1/2}$) til morfin er omtrent på 2 timer, mens for de glukuroniderte metabolittene 3-4 timer [6]. De resterende 10 % utskilles via galle og fæces [35].

1.4 Kjønnshormoner og smerte

1.4.1 Kjønnforskjeller

Mennesket opplever smerte på forskjellig måte. En rekke dyrestudier, samt observasjoner ved humane studier, peker nå på at det er kjønnforskjeller i opplevelse av smerte [53]. Med få unntak er kroniske smertetilstander hyppigere blant kvinner enn blant menn [54].

Epidemiologisk data viser i tillegg at kvinner rapporterer om sterkere smerte, lengre varighet av smerteepisodene og en høyere frekvens av smerter [55,56]. Laboratoriestudier med eksperimentell induisert smerte har vist en lavere smerteterskel og toleranse blant kvinner sammenlignet med menn, men denne kjønnseffekten er moderat i størrelsesorden [57]. I tillegg har man sett at kvinner bruker analgetika, både reseptbelagte og reseptfrie, mer frekvent enn menn [58]. Årsakene til kjønnforskjellene er ikke entydig klarlagt, men man tror at både biologiske, psykologiske og sosiokulturelle aspekter har betydning. At kjønnforskjeller når det gjelder sensitivitet til et smertefullt stimuli også er beskrevet i dyrestudier, forsterker mistanken om at biologiske forskjeller kan være den underliggende forklaringen [11,53]. Studier har i tillegg vist at det foreligger en kjønnsmessig forskjell i analgetisk effekt av legemidler som virker på μ , δ , og κ -reseptorer. Disse ulikhetene refererer ikke kun til opioidenes smertestillende effekt, men også til opioid-medierte bivirkninger [59].

Effekten kjønn har på smerteopplevelsen har fått mye oppmerksomhet den senere tiden. Tidligere ble smerteforskøk som regel utført på menn, noe som betyr at eventuelle kjønnforskjeller ikke ble belyst [60]. Nå har man derimot begynt å forske på biologiske forskjeller i kvinners og menns smertesystemer, samt å utføre nociseptive studier på begge kjønn [12,61]. Forskningen på smertefeltet har beveget seg fra å debattere om kjønnforskjeller i smerteopplevelse virkelig eksisterer, til å erkjenne viktigheten av denne ulikheten [62]. Flere studier har vist at kvinnelige kjønnshormoner er involvert i moduleringen av smerteoppfattelsen [12,53].

1.4.2 Kvinnelige kjønnshormoner og smertetilstander

Kvinnelig dominans er funnet i ulike smertetilstander [63]. Flere aspekter når det gjelder prevalensmøsteret for disse lidelsene foreslår at kjønnshormoner spiller en vesentlig rolle. Mange av disse kliniske tilstandene viser ingen kjønnsmessig forskjell i prevalens før puberteten, men økt prevalens hos kvinner etter kjønnsmodning [62]. Dette ble blant annet observert ved temporomandibulær (TMD) smerte [64], hvor prevalensen i tillegg har vist seg

å være lavere hos postmenopausale kvinner enn hos premenopausale. TMD, ryggmerter og hodepine ble også i en populasjonsbasert studie vist å øke signifikant med pubertetsutvikling hos jenter [65]. Mange kvinner med migrene blir mindre plaget når de sykliske hormonsvingningene opphører, som ved graviditet eller menopause [66,67]. Det er i tillegg vist at graviditet kan føre til økning av smerteterskelen [68]. En større variasjon mellom menn og kvinner etter pubertet og før menopausen kan tyde på at kvinnelige kjønnshormoner har betydning for utvikling og oppfattelse av smerte.

1.4.3 Menstruasjonyklus og smerte

Spørsmålet om kvinnelige kjønnshormoner som en del av forklaringen på hvorfor kvinner og menn opplever smerte forskjellig, har fått mye oppmerksomhet [53]. Det har blant annet blitt fokusert på om hormonsvingningene under menstruasjonyklusen kan påvirke smerteterskelen hos kvinner, slik at de opplever den samme smerten som forskjellig fra gang til gang [12]. At en stor andel kvinner rapporterer om en endring i smerterelaterte symptomer under ulike faser av syklusen [69,70], samt at smertefulle sykdommer, som premenstruell migrene, er assosiert med menstruasjonsfase [71], kan tyde på at sykliske hormonforandringer kan påvirke opplevelsen av smerte.

Kvinnenes menstruasjonyklus varer gjennomsnittlig i 28 dager og medfører store hormonelle svingninger [72]. Forskning om potensielle forandringer i smerterespons under syklusen har gitt varierende resultater [12]. Man har sett en heving av smerteterskel både i follikkelfasen [73,74] og i lutealfasen [75], mens andre studier har konkludert med at det ikke er noen forskjell i smerteresponsen gjennom syklusen [76,77,78]. Selv om studiene rapporterer om ulike funn, er det indikasjon for at ved de fleste former for smertestimuli ser man en høyere toleranse og høyere smerteterskel under follikkelfasen hvor østrogennivåene er relativt høye [12].

Den store variasjonen i resultatene observert ved eksperimentell induert smerte kan være en konsekvens av at studiene i liten grad er standardiserte [62]. Sammenligning på tvers av studier kompliseres blant annet ved bruk av ulik gynekologisk nomenklatur, forskjellige metoder for smertestimulering, små prøveutvalg og ikke minst bestemmelsen av hvilken fase i syklus kvinnene befinner seg i. Sistnevnte er et relativt aktuelt problem og det blir hevdet at måling av hormonnivå i plasma er det beste alternativet. Da kan man bekrefte når ovulasjonen

inntreer og dermed bestemme forholdet mellom hormonell aktivitet og smerterespons [62,79].

1.4.4 Hormonbehandling og smerte

Hormonbehandling, i form av antikonsepsjon eller i forbindelse med klimakteriet, har i enkelte tilfeller vært relatert av en høyere risiko for kroniske smertetilstander [80]. Selv om virkningen eksogene hormoner har på smerteresponsen har fått liten oppmerksomhet, er det likevel noen studier som har sammenlignet normalt menstruerende kvinner med kvinner som behandles med hormoner. Det ble blant annet funnet ut at bruk av antikonsepsjon og hormonerstatningsterapi (HRT) i henholdsvis pre-og postmenopausale kvinner var assosiert med en signifikant forhøyet risiko for TMD [81]. I en norsk epidemiologisk undersøkelse på kvinner over 20 år fant man en klar assosiasjon mellom hodepine og bruk av østrogeninnholdende p-piller. Det ble derimot ikke funnet noen signifikant sammenheng mellom hodepine og antikonsepsjon som kun inneholdt gestagen (minipiller) [82]. I tillegg ble det også funnet at kvinner som har brukt HRT hadde større sannsynlighet for både migrene og hodepine sammenlignet med kvinner som aldri har brukt slik terapi [83]. Det finnes også indikasjoner for at kvinner som tar HRT har lavere smerteterskel sammenlignet med menn og kvinner som ikke bruker HRT [84].

Det ser altså ut til at det ikke bare er psyken som er ansvarlig for vår egen smerteterskel. Evnen til å føle og motstå smerte kan til gjengjeld være styrt av biologiske faktorer, hvor kjønnshormoner er foreslått som en potensiell kandidat. En kvinnes liv er assosiert med flere hormonelle milepæler; pubertert, graviditet, bruk av hormonelle terapier som antikonsepsjon og erstatningsterapier og menopausen [72]. Som nevnt ovenfor er det utført flere studier på kvinner som befinner seg på ulike stadier av denne hormonelle variasjonen. Man har observert at fluktuasjoner av smertesensitivitet skjer under menstruasjonssyklusen, samt at de har en tendens til å stabilisere seg når disse hormonelle svingningene opphører, som ved menopause og graviditet. Så selv om det ikke foreligger en fullstendig oversikt over hva forskningen har funnet ut, er det klare indikasjoner for at kjønnshormoner, som østrogen, spiller en rolle i reguleringen av smerteopplevelser.

1.4.5 Kjønnshormoner og opioidanalgetika

Dyrestudier har gitt en indikasjon på tilstedeværelsen av viktige kjønnsrelaterte forskjeller i opioidmediert analgesi, hvor hannnagere så å si uniformt viser større smertelindring ved morfinbehandling over flere nociseptive eksperimenter [85,86,87,88]. Humane studier som dekker dette området er mer sjeldent, men opioidanalgetika ser ut til å være mer potente hos kvinner. Om dette har en klinisk betydning er derimot ikke tilstrekkelig belyst [89]. Indirekte bevis er gitt i studier hvor man har sammenlignet PCA opioidforbruk under de første postoperative døgnene. Her fant man et klart høyere forbruk hos menn [90]. Andre studier som har sett på perioden øyeblikkelig etter kirurgi har rapportert at kvinner trenger opptil 30 % større morfindose for adekvat smertelindring [91]. Forklaringen på dette kan være som vist i en eksperimentell studie på friske frivillige hvor man så at effekten av morfin inntreer senere hos kvinner, samt at virkningen varer lengre [92]. Dette kan forklare hvorfor kvinner trenger en større initiell morfingdose for raskere å oppnå smertelindring i den umiddelbare postoperative perioden [59,92]. Det er også på dette området gjort studier som viser at det ikke er noen forskjell mellom kjønnene når det gjelder smertelindring av morfin. I en eksperimentell smertemodell som inkluderte både varme, trykk og iskemisk smerte fant man ingen signifikant kjønnsforskjell på smertelindring. Data viste istedet en signifikant kjønnsforskjell av legemiddel-relaterte bivirkninger, hvor kvinner kom dårligst ut [93]. Kvinner opplever høyere frekvens av kvalme og oppkast [59,94] og placebokontrollerte studier har også demonstrert at kvinner opplever større morfinindusert respirasjonsdepresjon [59,95]. Disse dataene reflekterer et høyt komplekst mønster av mulige kjønnsforskjeller når det gjelder farmakologien til morfin.

1.4.6 Mekanismer for kjønnsforskjeller i smerteopplevelser

Vår forståelse av de underliggende nevrobiologiske mekanismene er begrenset. Samtidig kompliseres de med at det er vanskelig å isolere de individuelle effektene hvert enkelt hormon utøver [96]. Nyere forskning viser en trend hvor kvinner har høyere smerteterskel og toleranse under folikkelfasen når østrogennivåene er relativt høye. Dette er muligens en konsekvens av effektene østrogen har på opioidsystemet [53], hvor studier har foreslått at østrogen kan modulere den endogene opioidtransmisjonen i CNS [97]. Ved at forskerne benytter seg av en radioaktiv merket kjemisk forbindelse som interagerer med μ -opioidreseptorene, kan man ved hjelp av PET-(positron emission tomography) hjerneskaning se hvor aktivt smerten blir bekjempet [98]. Denne metoden ble brukt i en studie på kvinner som befant seg i tidlig

follikulær fase, altså et stadium som reflekterer til lave østrogen-og progesteronnivå. Ved kraftig smertefullt stimuli så man at kvinnene hadde en lavere kapasitet til å aktivere neurotransmittersystemet sammenlignet med menn [99]. Det ble ved en senere studie sett at høye nivåer av østrogen var assosiert med en økning i μ -opioidreseptor tilgjengelighet in vivo, samt en større aktivering av endogen transmittorfrigjøring som følge av smertepåvirkning. Det motsatte ble funnet ved lave østrogennivåer [96]. Man har den senere tiden også klart å lokalisere hvilke regioner av hjernen de største kjønnsforskjellene eksisterer. Ved bruk av PET-hjerneskaning viste kvinner høyere μ -opioidreseptor binding i blant annet thalamus, amygdala og nucleus accumbens sammenlignet med menn [100]. Man observerte også at disse forskjellene var relatert til alder. Kvinner i reproduktiv alder hadde et høyere μ -opioidreseptor bindingspotensiale enn menn, men etter klimakteriet var situasjonen helt motsatt. Det ble observert i flere hjerneregioner, men den mest uttalte forskjellen var i amygdala og thalamus [101]. I dyrestudier har man sett at østrogenbehandling som monoterapi til ovariektomerte rotter har gitt en økning i antall μ -bindingssteder i thalamus og hippocampus [102].

Når endogene opioider binder seg til μ -opioidreseptorer induseres en internalisering av reseptoren via endocytose. Dette ble også observert etter østrogenbehandling, en effekt som ble blokkert av antagonist naltrexon. Av den grunn kan det tyde på at østrogen faktisk øker frigjøringen av disse peptidene og at det er de som aktiverer reseptorene og videre initierer denne translokaliseringen [103]. Et annet eksperiment viste den samme effekten og den konkluderte med at østrogenet virket på nevroner som er presynaptiske til μ -opioidreseptoren og førte til en økt frisetting av endogene opioidpeptider. Det ble i tillegg observert at progesteron reverserte denne internaliseringen [104]. Det er også sterke kjønns hormoneffekter på genuttrykkelsen av enkefalin [105,106].

1.4.7 Mekanismer for kjønnsforskjeller i opioid analgetika

Mekanismen som ligger bak denne forskjellen er ukjent. Studier har vist at det er lite sannsynlig at kjønnsforskjeller i morfins farmakokinetiske parametre er årsaken, blant annet fordi variasjoner også observeres etter sentral administrering av morfin [59]. I stede er det foreslått at forklaringen kan være forskjeller i sensitiviteten til morfin, hovedsakelig på CNS-nivå [107]. Det vil da være nærliggende å se på om det foreligger ulikheter mellom kjønnene når det gjelder antall eller affinitet til opioidreseptorene, som medierer smertelindringen. Flere

dyrestudier har funnet forskjeller i antall og distribusjon av reseptorer, men kun i få og veldig diskrete områder av hjernen [108,109]. Den totale opioidreseptor-profilen var relativt lik i begge kjønn. Humane studier har rapportert om en større μ -opioidreseptor binding i noen hjerneregioner hos kvinner sammenlignet med menn [101]. Man har også vært inne på muligheten om at det eksisterer dimorfe kjønnsforskjeller i den anatomiske og funksjonelle organiseringen av signalbanen PAG-RVM, et essensielt ledningsnett for opioid analgetika[110].

En annen hypotese er at kjønnshormoner medierer disse effektene. Selv om tidligere studier har vist at eliminering av kjønnshormonene, ved kastrering/ovariektomi, påvirket antinociseptiv respons fra morfin [111,112], har andre studier ikke observert noen signifikant effekt [113,114]. Dyrestudier hvor man har sammenlignet smertelindring ved ulike stadier i seksualsyklus har vist at i normale, intakte hunnagere var opioid analgetika minst potent i estrus fase, hvor østrogen- og progestogennivåene er lave [111,115]. Flere studier foreslår at østradiol er ansvarlig for de sykliske forandringene i smertelindring av opioidanalgetika i hunnagere [111,116]. PET-skanning utført på normale menstruerende kvinner viste ingen signifikant forskjell i μ -opioidreseptor binding mellom folikkelfase og lutealfase. Men det ble derimot observert en negativ korrelasjon mellom reseptorbinding og sirkulerende østradiol i amygdala og hypothalamus under folikkelfasen. Denne iaktakelsen vil stemme overens med hypotesen om at sirkulerende østradiol faktisk stimulerer den endogene opioid- transmisjonen, noe som vil komme til uttrykk som redusert μ -opioidreseptor binding ved PET- skanning [117]. Det er viktig å være klar over at kjønnshormoner produserer både organisatoriske (langtidseffekter) i tillegg til de akutte reseptor-medierte effektene og at begge disse kan bidra til forskjellen mellom menn og kvinner når det gjelder opioid-mediert analgesi [118].

1.5 Tidligere sterke smerteopplevelser

Fødselssmerter representerer en akutt og intens smerteopplevelse, og fødselen oppleves av mange som den mest smertefulle begivenheten i deres liv [119]. På den andre siden vil resultatet, det nyfødte barnet, udiskutabelt være en positiv erfaring. I tillegg har fødselssmerten i seg selv en hensikt, ved å sikre fremgang av fødselen, stimulere ulike fysiologiske prosesser og forberede overgangen til morsrollen [120]. Således er fødselssmerten mer helhetlig, og er av en helt annen karakter enn smerte assosiert med sykdom, traumer og kirurgi [121,122].

Flere faktorer er foreslått å kunne modulere oppfattelsen av fødselssmerte. Dette inkluderer blant annet elementer som morens alder [123], deltakelse i svangerskapskurs [124], kroppsmasseindeks [125] og frykt relatert til å kunne mestre smertene ved fødselen, medisinske komplikasjoner som kan oppstå og barnets helse [126]. Det har ikke fremkommet enighet om de grunnleggende mekanismene som kan ligge bak disse observasjonene. I tillegg har studier observert at førstegangsfødende oppgir signifikant høyere smerteangivelser enn kvinner som har født barn tidligere [123,124], spesielt under det første stadium av fødselen [127].

Nyere studier har vist at kroniske postoperative smertetilstander er langt mer hyppige enn først antatt [128]. Dette gjelder ikke kun ved store kirurgiske inngrep, men også smerter etter mindre operasjoner. Det er i flere tilfeller påvist en relasjon mellom intensiteten av akutte postoperative smerter og risikoen for å utvikle kroniske smertetilstander [128,129]. Selv om fødsel er en naturlig prosess, kan det føre til langvarig morbiditet blant mødrene. I en kohort studie på kvinner som enten hadde vaginal fødsel eller keisersnitt, ble det observert at 1 av 5 kvinner etter keisersnitt og 1 av 13 kvinner etter vaginal fødsel opplevde sterk smerte etter fødselen. Man så i tillegg at grad av post partum smerte kan utgjøre en stor risiko for utvikling av kroniske smerter [130]. Dette kan tyde på at det er viktig å gi en optimal akutt smertebehandling til kvinner post partum, siden dårlig kontrollert smerte i denne perioden kan gi alvorlige konsekvenser. Dette gjelder blant annet faktorer som forlenget innleggelse, lengre tid for å komme tilbake til normale aktiviteter [131] og økt risiko for kroniske smerter [128,129].

Det finnes relativt lite dokumentasjon på om tidligere sterke smerteopplevelser som fødsler, kan påvirke nåværende oppfattelse av smerte. Når det gjelder helserelaterte problemer etterfulgt en fødsel, har de fleste studier fokusert på post partum perioden. Kun et fåtall har konsentrert seg om helseproblemer som kan oppstå senere i livet og kunnskapen er av den grunn begrenset [132]. I en studie hvor man undersøkte om tidligere fødselssmerte kunne modifisere hvordan eksperimentell induisert smerte ble vurdert, fant man ut at kvinner som hadde født barn hadde en høyere smerteterskel enn kvinner som ikke hadde født barn [133]. Det kan ha sammenheng med at kvinner som tidligere har opplevd sterk smerte (i form av fødsler) bruker denne smerten som et referansepunkt for sammenligning av nåværende smerte [8]. Rollman fremla i 1979 en teori om at personer som hadde erfart mye smerte tidligere i livet vil være mer konservative i sin nåværende smerteangivelse [134]. I en annen studie ble

det observert at kvinner som hadde opplevd sterk smerte tidligere i livet hadde moderat til lav fødselssmerte [135].

2. Materialer og metoder

2.1 Teoretisk del

2.1.1 Prøveopparbeidelse

Prøveopparbeidelse er et essensielt steg ved analyse av legemidler i komplekse biologiske prøver. Viktigheten ved å utføre en slik prosedyre er i all hovedsak å isolere analytten fra andre forbindelser som kan interferere med dens respons. I tillegg vil stoffer som kan ødelegge analysesystemet fjernes, samt at man får oppkonsentrert analytten til nivåer hvor deteksjon er mulig.

2.1.2 Fast fase ekstraksjon

Fast-fase-ekstraksjon (SPE) er en prøveopparbeidelsesteknikk hvor man får en kromatografisk separasjon av analytten mellom en væskefase og en fast fase (sorbent) bestående av funksjonelle grupper. Avhengig av analyttens kjemiske egenskaper benyttes ulike ekstraksjonsprosedyrer. For å isolere forbindelser fra vandige løsninger brukes det sorbenter for omvendt-fase ekstraksjon eller ionebytterekstraksjon. Ved organiske prøver utfører man normal-fase ekstraksjon. SPE er normalt en fire-trinns prosedyre:

1. Kondisjonering av kolonnene

På tørre ekstraksjonskolonner ligger de funksjonelle gruppene sammenfoldet på overflaten. Under kondisjoneringen vil disse aktiviseres, ved at de løfter seg og øker overflatearealet. Dette vil gi analytten bedre kontakt med sorbentmaterialet slik at retensjonen blir optimal.

2. Påsetting av prøve

Prøveløsningene introduseres på ekstraksjonskolonnene. For at analytten skal bli retardert på sorbenten i tilstrekkelig grad (sees ved % recovery), må prøveløsningen ha en svak elueringsstyrke, samt at det må være nok sorbentmateriale i kolonnen.

3. Vask

Under vaskeprosessen bruker man en vaskeløsning med en elueringsstyrke som er litt sterkere enn selve prøveløsningen. Slik kan man få vasket ut forurensinger som har en svakere interaksjon til sorbenten enn analytten har.

4. Eluering

For å sikre at ekstraktet er så rent som mulig, eluerer man ut analytten med en løsning som er sterk nok til å bryte alle dens interaksjoner med sorbentmaterialet. Denne elueringsvæsken må derimot ikke være så sterk at den bryter interaksjonene til forurensinger som i bedre grad er retardert på kolonnen [136].

2.1.3 High performance liquid chromatography (HPLC)

HPLC er en separasjonsmetode som blir mye brukt innenfor analyse av legemidler til å identifisere og kvantifisere ulike substanser. I HPLC er mobilfasen en væske og stasjonærfasen er kolonnens pakkemateriale som består av silika. Denne stasjonærfasen kan ha en hydrofil eller hydrofob overflate. Metoden utføres ved at mobilfasen blir presset gjennom kolonnen med en konstant hastighet under høyt trykk. Det høye trykket blir generert av en pumpe som er tilknyttet reservoarer med væske. Prøveløsningen injiseres inn i mobilfasen rett før kolonnen via en injektor, og stoffene transporteres av mobilfasen over stasjonærfasen. En kromatografisk separasjon skjer hvis komponentene distribueres forskjellig mellom de to fasene. De vil da komme ut av kolonnen på forskjellige tidspunkter og detekteres av en detektor [137].

Omvendt fase-kromatografi er et vanlig separasjonsprinsipp ved bruk av HPLC. I denne metoden fordeles stoffene mellom en upolar stasjonærfase og en vandig mobilfase. Retensjonsmekanismen er hydrofobe interaksjoner, i hovedsak van der Waals-krefter. For forbindelser som inneholder ioniserbare grupper vil retensjonen være avhengig av om de er ioniserte eller ikke. Retensjonen vil avta med økende ionisering, hvilket betyr at pH i mobilfasen bør ligge i et område hvor forbindelsene enten er fullstendig ioniserte eller ioniseringen er undertrykket [138].

2.1.4 Tandem massespektrometri (MS-MS)

Massespektrometri (MS) er en analyseteknikk som bestemmer masse-per-ladning (m/z) ratio av ioner. Et massespektrometer består av en ionekilde, en masseanalysator og en detektor. MS kan benyttes i kombinasjon med HPLC, hvor prøveløsningen først gjennomgår en separasjon på en kolonne før den føres inn i massespektrometeret. I slike tilfeller fungerer MS som en avansert detektor [139].

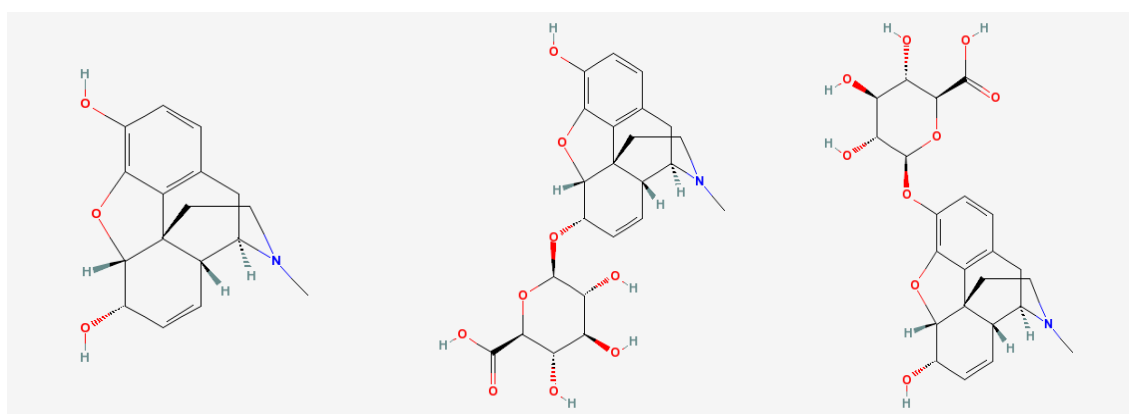
Ved tandem MS har man to quadropoler (massefiltre) i serie, avskilt av en kollisjonscelle. I den første quadropol isolerer man ionet av interesse. Det skjer ved å selektere ut et spesifikt ion, kalt forløperion, fra en mikstur av ioner produsert i ionekilden. Dette ionet vil fragmentere videre i en kollisjonscelle ved hjelp av en inert gass og kollisjonsspenning. Det dannes et produkt. I den siste quadropol måles massen til ett eller flere av disse fragmentationene. Ved kvantitativ analyse brukes ofte multippel reaksjonsmonitorering (MRM) hvor massespektrometrene er innstilt til og monitorere bare en eller flere forhåndsbestemte forløper/produkt par til analytten. Den første MS innstilles på molekylmassen til analytten. MS nummer to stilles inn på fragmentionet som dannes i kollisjonscellen. Grunnlaget for kvantifiseringen er antall fragmentioner som detekteres. Siden dette innebærer at metoden selekterer både med hensyn på molekylmasse og molekylstruktur, er tandem-MS en spesifikk metode med god sensitivitet [140]. Væskekromatografi koblet til tandem MS (LC-MS-MS) blir i økende grad brukt ved analyse av legemidler i biologiske prøver [141].

2.2 Eksperimentell del

2.2.1 Analyseprinsipp

Kvantifiseringen av morfin og hovedmetabolitter utføres ved hjelp av LC-MS-MS etter prøveopparbeidelse på fast-fase kolonner.

2.2.2 Strukturformler



Morfin

 M_w 285,35

M6G

 M_w 461,49

M3G

 M_w 461,47 [142]

2.2.3 Analysestandarder og kjemikalier

Analysestandarder og kjemikalier	Leverandør
Morfin hydroklorid monohydrat (98%)	LIPOMED AG, Arlesheim, Sveits
(d3)-morfin hydroklorid monohydrat (98,5%)	LIPOMED AG, Arlesheim, Sveits
Morfin 3- β -D-glukuronid (> 98%)	Sigma Co. Inc., St. Lois, USA
(d3)-morfin 3- β -D-glukuronid (98,5%)	LIPOMED AG, Arlesheim, Sveits
Morfin 6- β -D-glukuronid hydrat (98,5%)	LIPOMED AG, Arlesheim, Sveits
(d3)-morfin 6- β -D-glukuronid (98,5%)	LIPOMED AG, Arlesheim, Sveits
Metanol (>99,9% HPLC-kvalitet)	Lab-Scan, POCH S.A, Gliwice, Polen
Acetonitril (>99,9 % HPLC-kvalitet)	Lab-Scan, POCH S.A, Gliwice, Polen
Ammonium hydrogen karbonat NH_4HCO_3	Fluka AG, Buchs, Sveits
Deionisert vann v/Elgastat option 4 ($\geq 5 \Omega$)	LabX, Midland, ON, Canada
Maursyre	Chiron AS, Trondheim, Norge

2.2.4 Løsninger

Bufferløsning:

10 mM NH_4HCO_3 , pH 9.3.

0.7906 g NH_4HCO_3 løses i ca 1 L vann. Det tilsettes 1 mL 1 M NH_4OH . PH justers ved hjelp av pH-meter til 9.3 med 1 M NH_4OH .

Mobilfase:

A) Acetonitril (AcN) 5 % (v/v) i 0.1 % (v/v) maursyre (MA)

B) AcN 100 % (v/v) i 0.1 % (v/v) maursyre

Stamløsninger og arbeidsløsninger

Stamløsninger ble laget fra renstoff av morfin hydroklorid (MOR), morfin 3- β -D-glukuronid (M3G) og morfin 6- β -D-glukuronid (M6G). Løsningene ble laget i deionisert vann til konsentrasjoner lik 1 mg/mL for M3G og 0,1 mg/mL for morfin og M6G.

Fra stamløsningene ble det laget arbeidsløsninger i konsentrasjonsområdet 100-50 000 ng/mL for MOR, 100-60 000 ng/mL for M6G og 1000-500 000 ng/mL for M3G.

Standarder og kvalitetskontroller:

Standarder (STDs) og kvalitetskontroller (QCs) ble laget ved å fortynne de ferdiglagde arbeidsløsningene 100 ganger med legemiddelfritt plasma fra blodbank. Standardkurven bestod av 11 nivåer i området 1–500 ng mL⁻¹ for MOR og 1-600 ng mL⁻¹ for M6G. For M3G dekket standardkurven området 10–5000 ng mL⁻¹. For validering ble det laget fem nivåer av QCer med konsentrasjon 1, 3, 50, 250 og 400 ng mL⁻¹ for MOR og M6G, og 10, 30, 500, 2500 og 4000 ng mL⁻¹ for M3G. Den laveste konsentrasjonen for hver analytt tilsvarer tidligere funnet kvantifiseringsgrense (limit of quantification LOQ). Standardløsninger og kvalitetskontroller ble oppbevart nedfrosset ved -20 °C.

Intern standard:

Som intern standard (I.S.) benyttes det stabile isotop-merkede deuteriumforbindelser av analyttene. Disse vil pga like fysikalsk-kjemiske egenskaper oppføre seg likt som analytten under prøveopparbeidelse og kromatografi [143], men fordi de er tyngre kan de skilles på masse i MS-detektoren. En blandet I.S.-løsning ble laget ved å tilsette (d3)-morfin hydroklorid, (d3)-morfin 3- β -D-glukuronid og (d3)-morfin 6- β -D-glukuronid til deionisert

vann av HPLC-kvalitet. Forbindelsene ble tilsatt til konsentrasjoner 400/2000/400 ng mL⁻¹ for MOR/M3G/M6G. I.S. ble oppbevart i kjøleskap ved 3 °C.

2.2.5 Prøveopparbeidelse for analyse av morfin og metabolitter

Ekstraksjonsprosessen ble utført ved hjelp av en Visiprep SPE vacuum manifold 24 (Sigma-Aldrich Co., St.Louis, MO, USA) med plass til 24 ekstraksjonskolonner. Det ble brukt C18-kolonner (Varian, Palo Alto, CA, USA) for omvendt-fase kromatografi, med 200 mg pakkemateriale og 3 mL væskereservoar over sorbenten. Vakuumbetingelser ble oppnådd ved en enkel vannstrålepumpe.

STDs, QCs og pasientprøver, alle av størrelsesorden 200µl, ble pipetert over i polystyren reagensrør (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Tyskland). I.S. (25 µl) ble så tilsatt alle prøvene, med unntak av første blankprøve. Deretter ble 1 mL bufferløsning tilsatt før prøvene ble mikset på whirlmixer (MS2 minishaker, IKA, Wilmington, USA) i 10 sekunder.

Kondisjoningssteget ble utført ved å tilsette 3 mL 100 % metanol (MeOH). Deretter ble det tilsatt 3 mL deionisert vann og 3 mL bufferløsning for å fjerne MeOH slik at kolonnen var klar til å ta imot en vandig løsning. Det totale opparbeidede volumet av prøveløsningen ble så påsatt de aktiverte kolonnene. Prøvene rant gjennom kolonnene ved hjelp av gravitasjon for å sikre best mulig interaksjon med sorbentens overflate. Vask ble utført med 3 mL av bufferløsning. Vasken fjerner forurensinger av hydrofil karakter, som er svakere bundet til sorbenten enn selve analytten. Før eluering ble kolonnene tørket ved vakum ved hjelp av vannstrålepumpe i 30 sekunder. Ekstraksjonskolonnene ble overført til polystyrenrør og analyttene ble eluert ut med 2 mL 100 % MeOH ved gravitasjon. Denne prosessen tok omtrent 20 minutter. Eluatene ble inndampet på TurpoVap IV (Zymark, Carmel, IN, USA) ved 50 °C i opptil 99 minutter. Residuentene ble oppløst ved å tilsette 100 µl mobilfase og mikse de på whirlmixer i 20 sekunder. Løsninger ble tilslutt overført til prøveglass for HPLC autosamplere (Holger Teknologi as, Holmlia, Norge) med inserts på 200 µl, krympekork og PP-septum.

2.2.6 Analyse av prøvene ved LC-MS-MS

Væskrokromatografi ble utført ved å bruke et HewlettPackard HPLC-system bestående av Aglient 1100 autoinjektor, autosamplere, pumpe og degasser (Aglient Technologies, CA, USA). Injeksjonsvolumet var på 5 µl. Den analytiske kolonnen, Eclipse XDB-C8, 5µl, 4,6 x

150 mm (Agilent Technologies, CA, USA), er en omvendt-fase kolonne med inkludert C8 forkolonne. For deteksjon ble det brukt et Applied Biosystems/MDS Sciex API 4000 Q Trap massespektrometer (Foster City, CA, USA) med (+) elektronspray ionisering (ESI).

Analyttene ble eluert isokratisk, men for å hindre ”carry-over” ble kolonnen vasket med 100% AcN mellom hver analyse. Elueringen ble utført ved konstant mobilfasehastighet på 1 mL min⁻¹. Mobilfase B (se kap. 2.2.4.) ble holdt tilbake i 4,5 minutter etterfulgt av en lineær økning til 100 % i løpet av 0,7 minutter. Den ble videre opprettholdt på 100 % i 2,0 minutter, før den igjen ble fraværende resten av analysesiden. Under disse forholdene var retensjonstiden til morfin og metabolitter mellom 2,2 – 3,9 minutter. Total analysetid per prøve var 16 minutter. Væskestrømmen ble splittet 1:15 før den entret massespektrometeret. MS analysemetoden opererte under MRM-mode med en kollisjonsenergi på 77 V for MOR og 43 V for både M3G og M6G. Overganger fra forløper til produkt for analyttene og I.S. er beskrevet i Tabell 2.1

Tabell 2.1. Fragmenteringsoverganger i MRM

Analytt	Overganger	I.S.	Overganger
Morfin	m/z 286 → 152	Morfin-d3	289 → 152
M3G	m/z 462 → 286	M3G-d3	465 → 289
M6G	m/z 462 → 286	M6G-d3	465 → 289

Kvantitativ analyse:

Data ble samlet inn og kvantifisert ved bruk av Analyst programvare (Applied Biosystems, versjon 1.4). Konsentrasjonene ble beregnet ut fra arealforholdet til produktionet av analytten og dens respektive I.S. For MOR og M6G ble en vektet lineær regresjonsmodell brukt for å generere standardkurver. For M3G ble det brukt kvadratisk regresjon med vektning.

2.2.7 Validering av metode

Det ble i analysen benyttet en standard operasjonsprosedyre (SOP) fra laboratoriet hvor valideringsparametrene som holdbarhet, linearitet, stabilitet og kvantifiseringsgrense allerede var bekreftet. For ny bruker ble det foretatt en mini prevalidering av metoden med hensyn på nøyaktighet, angitt som prosent avvik, og intra-og interdag presisjon, angitt som relativt standardavvik. I løpet av analysetiden av pasientprøvene ble det gjennomført en in run validering med duplikate QCer ved fire konsentrasjonsnivåer (en nær LOQ, to ved intermediært nivå og en ved høyt nivå).

Prerun validering

Intra-dag presisjon og nøyaktighet:

Presisjonen ble bestemt ved å analysere standardkurver og seks paralleller for hver av de ulike konsentrasjonsnivå av tillagde QCer. Relativt standard avvik (RSD) og nøyaktighet ble beregnet for hvert nivå.

Interdag presisjon (reproduserbarhet):

Presisjonen ble bestemt ved å analysere standardkurver og seks paralleller for hver av de ulike konsentrasjonsnivåene av tillagde QCer i løpet av tre ulike dager. Relativt standard avvik (RSD) og nøyaktighet ble beregnet for hvert nivå.

Nøyaktigheten ble beregnet som % avvik fra sann verdi som følgende:

$$\% \text{ avvik} = \frac{(\text{målt verdi} - \text{sann verdi}) \times 100\%}{\text{sann verdi}}$$

In run validering

QC-prøver ved konsentrasjonsområdet 3-400 ng mL⁻¹ for MOR og M6G og 30-4000 ng mL⁻¹ for M3G ble inkludert i analysen av pasientprøvene. Nøyaktigheten ble beregnet som % avvik fra forventet verdi.

2.2.8 Resultater for validering

Kravet til godkjent valideringsresultat for presisjonen er et RSD < 15 % for QCer over LOQ og < 20 % for LOQ. Kravet for nøyaktighet er at gjennomsnittsverdien skal være < 15 % fra sann verdi ved prevalidering og < 20 % fra nominell verdi ved ”in run” validering. Hver analyseserie utføres med minimum fem standarder jevnt fordelt over det validerte konsentrasjonsområdet. Man har minst en QC for hver tiende analyseprøve, men ikke mindre enn to QCer lik eller nær LOQ, to QCer ved ca 50 % av konsentrasjonsområdet og to QCer ved ca 80 % av konsentrasjonsområdet. Av disse må ikke mer enn to ha en unøyaktighet > 20 % av sann verdi. To prøver kan ligge utenfor dette kravet, så fremt de ikke har lik konsentrasjon [144,145].

Prerun validering

Presisjon og nøyaktighet ble testet for fem ulike konsentrasjonsnivåer (Tabell 2.2)

Tabell 2.2. Valideringsresultater av QC-prøvene for presisjon (oppgitt som RSD) og nøyaktighet (oppgitt som prosentvis avvik fra forventet verdi).

Analytt (ng mL ⁻¹)	Intradag-presisjon (RSD %)	Interdag-presisjon (RSD %)	Nøyaktighet (% avvik)
Morfin	< 13,06	< 10,07	< 4,35
M3G	< 9,75	< 9,39	< 3,46
M6G	< 16,72	< 9,68	< 6,02

Det høye RSD for M6G på intradag presisjon er på grunn av LOQ-prøvenes målinger hvor grensen er satt til < 20 %. Metoden tilfredsstilte fastsatte krav for validering av biologiske analysemetoder.

In run validering

Resultatene fra QC-prøvene er oppgitt i Tabell 2.3. Totalt ble det analysert 68 QC-prøver som tilsvarte omtrent 25 % av prøvene.

Tabell 2.3. Resultatene fra kvalitetskontroll (QC)-prøvene for analyse av morfin og metabolitter i serum. Data er oppgitt som prosent avvik fra forventet verdi.

Konsentrasjon (ng mL ⁻¹)	Morfin (% avvik)	M6G (% avvik)	Konsentrasjon (ng mL ⁻¹)	M3G (% avvik)
QC 1 (3 ng mL ⁻¹)	-1,9-14	-9,5-15	30 ng mL ⁻¹	-6,3-13
QC 2 (50 ng mL ⁻¹)	-9-11	-6,5-15	500 ng mL ⁻¹	-9,4-11
QC 3 (250 ng mL ⁻¹)	-12,5-12	-10,8-15	2500 ng mL ⁻¹	-12,8-13
QC 4 (400 ng mL ⁻¹)	-9,1-13	-9,8-10	4000 ng mL ⁻¹	-12,7-14

2.2.9 Den kliniske studien

Pasienter

Målet for studien var å rekruttere 300 pasienter planlagt til abdominal hysterektomi på grunn av benign lidelse. I løpet av den tilmålte studietiden ble operasjonsmetoden i stor grad forandret fra åpen bukoperasjon til laparaskopi (kikkehullsteknikk) eller vaginal hysterektomi, og færre kvinner enn forutsett tilfredsstilte inklusjonskriteriene. Pasienter som ble klassifisert som ASA (the American Society of Anesthesiologists` physical status classification)-gruppe 1-2, var over 18 år og som var planlagt til abdominal hysterektomi tilfredsstilte kriteriene for inklusjon. Pasienter under 18 år, med kroniske smerter, daglig inntak av smertestillende preparater, ASA fysisk status 3-4, som var ute av stand til å samarbeide, kjent historie med stoff – eller alkoholmisbruk eller kjent allergi for morfin ble automatisk ekskludert. I perioden mars 2004 til november 2006 ble det inkludert totalt 75 pasienter til studien. Alle pasienter avla muntlig og skriftlig informert samtykke før inklusjon. Studien var tilrådd av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Helseregion Midt-Norge, samt godkjent av Datatilsynet.

Studiedesign

Deskriptive data, samt serumprøver for klinisk kjemisk analyse ble innsamlet ved inklusjonstidspunktet. Følgende biokjemiske variabler ble målt: Hemoglobin, S-kreatinin, ALAT, urinsyre og albumin. Ved inklusjon ble det tatt blodprøver for måling av de kvinnelige kjønnshormonene FSH, progesteron og østradiol. For de to sistnevnte ble det i tillegg tatt målinger postoperativt. Prøvene ble ikke tatt på noen fastlagt syklusdag. Det ble også registrert smerteanamnese ved tidligere fødsler, hormonbruk, vanlig/uvanlig siste menstruasjon og eventuelle uregelmessigheter, samt sykehistorie. Hver pasient ble observert i 2,5 døgn hvor det ble notert pre- per- og postoperativ medikasjon, inklusive nøyaktig morfinbruk. Det var også inkludert standard postoperativt overvåkningsskjema med bivirkningsrapportering og smertescore ved hvile og ved hoste/bevegelse. Det ble brukt numerisk skala (NRS) for å karakterisere smerteintensiteten, hvor 0 var ingen smerte og 10 var verst tenkelige smerte [146]. Pasientene fikk tilsendt skjema for smerte – og livskvalitetsrapportering, samt registrering av smertestillende legemidler og medisinbruk ved overgangsplager 1, 3 og 6 måneder postoperativt.

Pasientene ble behandlet i overensstemmelse med standard prosedyrer. Fordi pasientene kan være døsig i den øyeblikkelige postoperative perioden, ble morfin administrert av sykepleier de første 3 timene. Det ble da gitt inkrementelle intravenøse (I.V) doser på 2,5 mg med 5 minutters intervall ut fra pasientens behov. Morfin ble administrert postoperativt ved pasient kontrollert analgesi (PCA) morfinpumpe. Denne pumpen var programmert til å gi 1 mg bolus dose, som har vist en optimal balanse mellom smertelindring og bivirkninger ved tidligere studier [147]. Sperretiden ble satt til 6 minutter, slik at maksimal dose morfin var på 10 mg per time. Alle pasienter fikk opplæring i bruk av PCA-utstyret i forkant av operasjonen. Serumprøver ble tatt ved fire ulike tidspunkter i løpet av den 60 timer lange studieperioden. På operasjonsdagen ble prøver tatt rett før pasienten selv skulle administrere morfin, samt på kvelden (kl 20.00). De to siste serumprøvene ble tatt morgen døgnet 1 og døgnet 2 (kl 08.00). Serum ble separert ved sentrifugering (2500 g i 10 minutter) og lagret ved -80°C inntil analyse.

2.2.10 Farmakokinetiske beregninger

Under studieperioden ble det tatt fire blodprøver for kvantitativ bestemmelse av morfin og metabolitter (se kap.2.2.9). Datamaterialet var derfor begrenset med hensyn på farmakokinetiske beregninger. Relativ clearance ble estimert ved to ulike metoder. Cl 2 ble beregnet ved å anta at administrering av morfin ved PCA var en kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten ble beregnet ved å summere de totale bolusdosene gitt over ett døgn, og dele summen av disse på 24 timer. Cl 2 ble beregnet ved å dele infusjonshastigheten på konsentrasjonen oppnådd ved likevekt (steady state, C_{ss}). Det ble valgt å bruke konsentrasjonsmålingene som var tatt morgen døgnet 1, hvor man kan anta at likevektsforhold er oppnådd, samt at flere forstyrrende faktorer er eliminert. Ved døgnet 0 doseres morfin av sykepleier i oppstart av behandlingen, samt at pasienten sannsynligvis må lære seg å bruke morfinpumpen. Ved døgnet 2 antas det at pasientene har mindre smerte og derfor langt lavere morfinbruk.

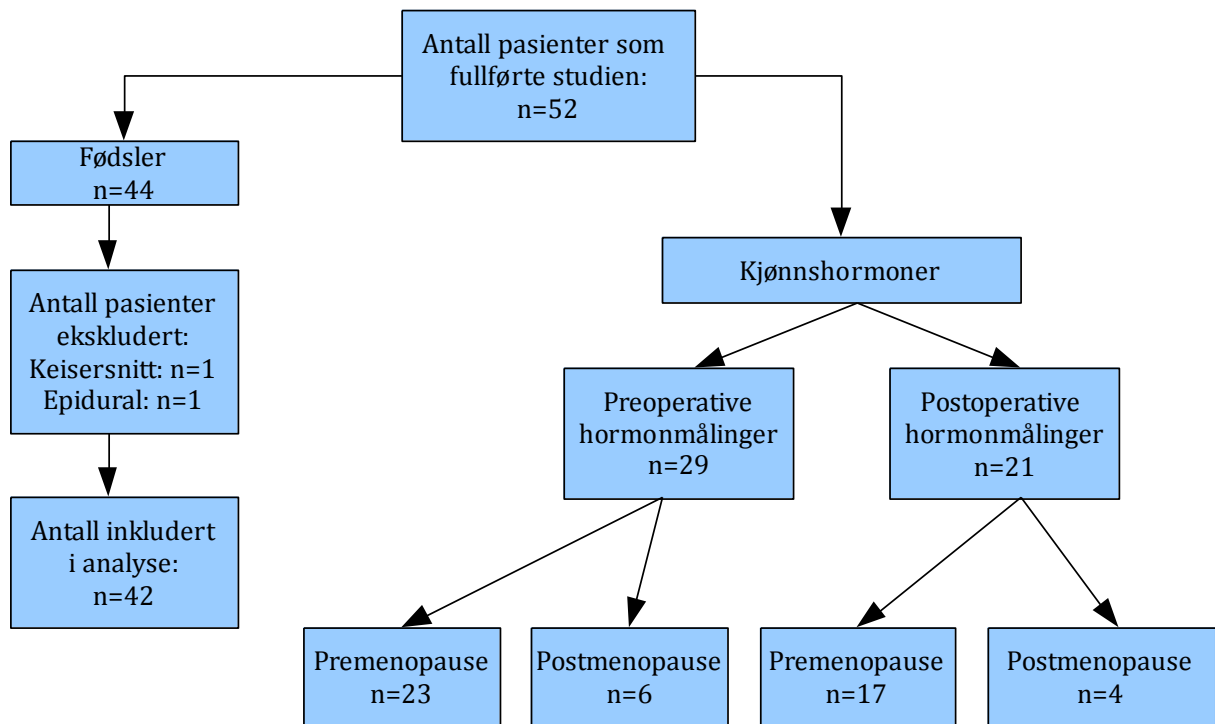
For beregning av CI 1 ble formelen dose/AUC brukt. Siden det kun var fire punkter å forholde seg til, var det ikke mulig å estimere stigningstallet på eliminasjonsfasen i et semi-logaritmisk plott av konsentrasjons-tidskurven. Av den grunn var det ikke mulig å ekstrapolere tilbake til startkonsentrasjonen (C_0), eller estimere $AUC_{0-\infty}$. Selv om relativt store arealer ved beregningen av AUC vil mangle, ble det likevel valgt å beregne CI 1 ved denne formelen. Dette ble gjort for å se om de to CI-beregningene utviste god samvariasjon, og på den måten kunne understøtte kalkuleringen av CI 2.

2.2.11 Statistiske analyser

Formålet med denne studien var å undersøke hvorvidt det forelå en sammenheng mellom nivå av østradiol og progesteron og morfinbehov hos pasienter som gjennomførte abdominal hysterektomi. Den ikke-parametriske testen, Spearman`s rho, ble brukt for å teste mulige sammenhenger. For det andre var hensikten å studere om kvinner som befant seg i menstruasjonssyklus var signifikant forskjellig fra kvinner i menopause med hensyn til samme variabel. Forskjellen mellom gruppene ble testet ved den ikke-parametriske testen Mann Whitney U-test (ikke-parret).

Kvinner som hadde utført keisersnitt og kvinner som hadde fått epidural ble ekskludert fra videre statistisk analyse (Figur 2.1). Sterkeste fødselssmerte ble inndelt i to grupper, hvor smerte ≥ 7 ble karakterisert som sterk smerte og smerte ≤ 6 ble karakterisert som mild til moderat smerte. Dette var i tråd med observasjoner i tidligere studier [148,149]. Fordi datamaterialet ikke møtte kravene til normalfordeling ble det valgt å benytte Mann Whitney U-test (ikke-parret) for å teste om variabelen morfindose var signifikant forskjellig i de to gruppene.

For analyser av to kontinuerlige variabler ble det benyttet lineær regresjonsanalyse ved normalfordelte data, mens Spearman`s rho ble brukt i de tilfeller hvor data ikke møtte kravene til normalfordeling. Ved ett unntak ble det benyttet Pearson korrelasjonsanalyse fordi man var interessert i å vurdere styrken på samvariasjonen mellom dose og tid. For å se om det var signifikante forskjeller mellom to kategoriske variabler ble Fisher`s Exact Test benyttet. Programmet SPSS for Windows versjon 16 ble brukt til å utføre de statistiske analysene. Alle data er presentert som median med tilhørende intervall (minimum-maksimum). Resultatene er oppfattet å være statistisk signifikante ved $p \leq 0,05$.

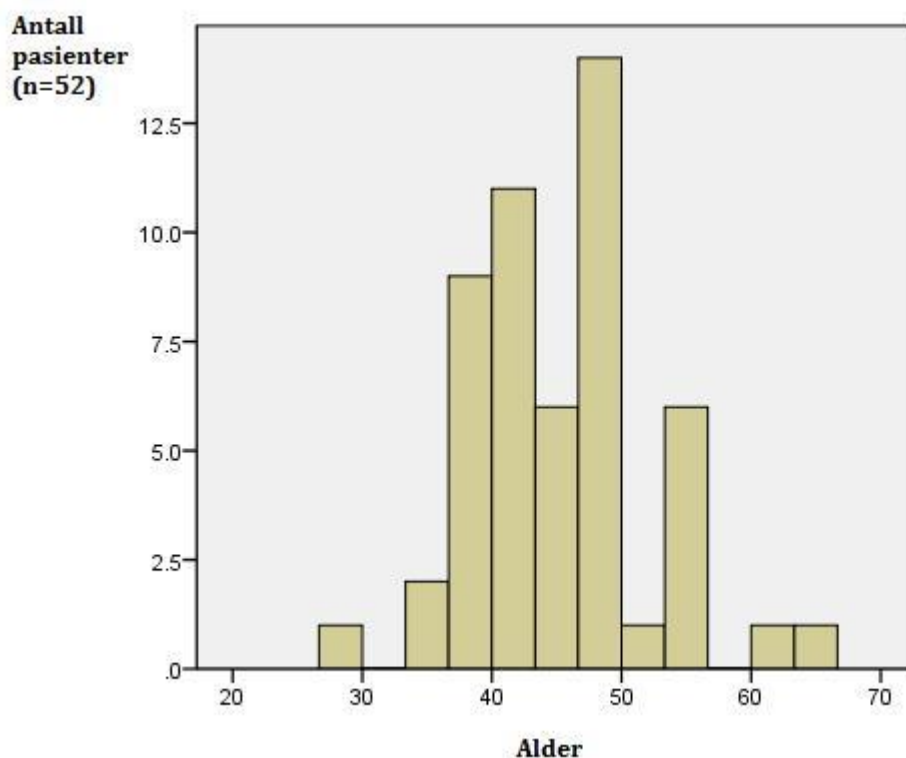


Figur 2.1. Flytskjema over pasienter inkludert i statistisk analyse ved fødselssmerte og kjønns hormoner.

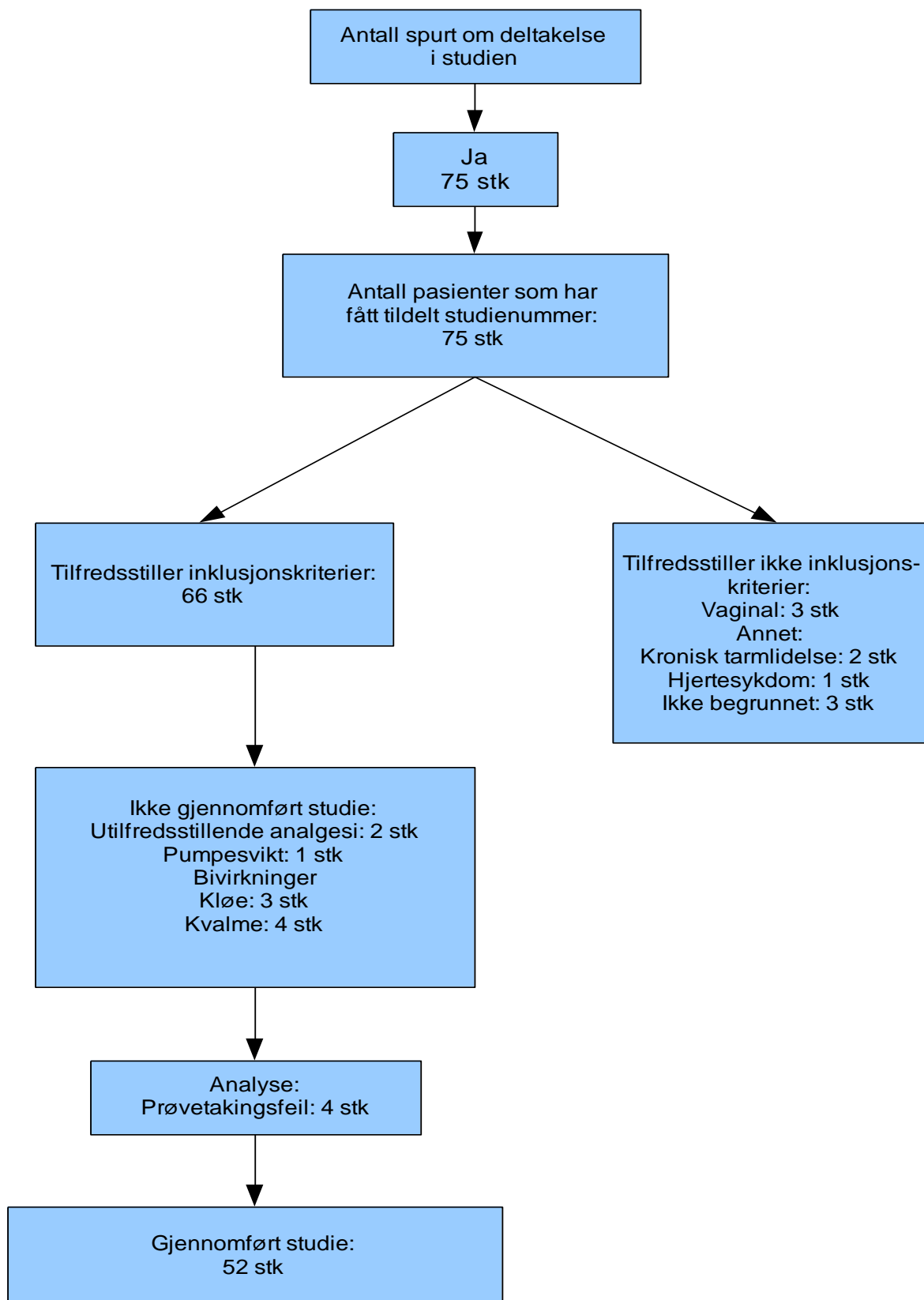
3. Resultater

3.1 Demografiske pasientdata

Hovedindikasjonen for planlagt abdominal hysterektomi var blødningsforstyrrelser (53 %). Andre indikasjoner var smerte, trykksmerter eller andre grunner. Av den totale pasientgruppen på 75 kvinner som fikk tildelt studienummer, var det 52 kvinner som gjennomførte studien. Tre pasienter ble ekskludert fordi de fikk utført vaginal hysterektomi og tilfredsstilte av den grunn ikke inklusjonskriteriene. Seks pasienter ble ekskludert av andre årsaker (Figur 3.1). Av de 66 pasientene som tilfredsstilte inklusjonskriteriene var det 2 pasienter som ikke gjennomførte pga utilfredsstillende analgesi og en pasient hvor morfinpumpen sviktet. Totalt 7 pasienter trakk seg underveis i studieperioden pga bivirkninger. I tillegg er det ekskludert 4 pasienter fra undersøkelsen grunnet prøvetakningsfeil. Median alder på de inkluderte kvinnene var 45 år (30-65) (Figur 3.2). Median vekt var på 76 kg (52-115). Av disse var 51 personer av kaukasisk etnisitet og en person av asiatick opprinnelse. For 77 % av pasientene hadde operasjonen en varighet på mer enn to timer og for de resterende var prosedyren ferdig på under to timer.



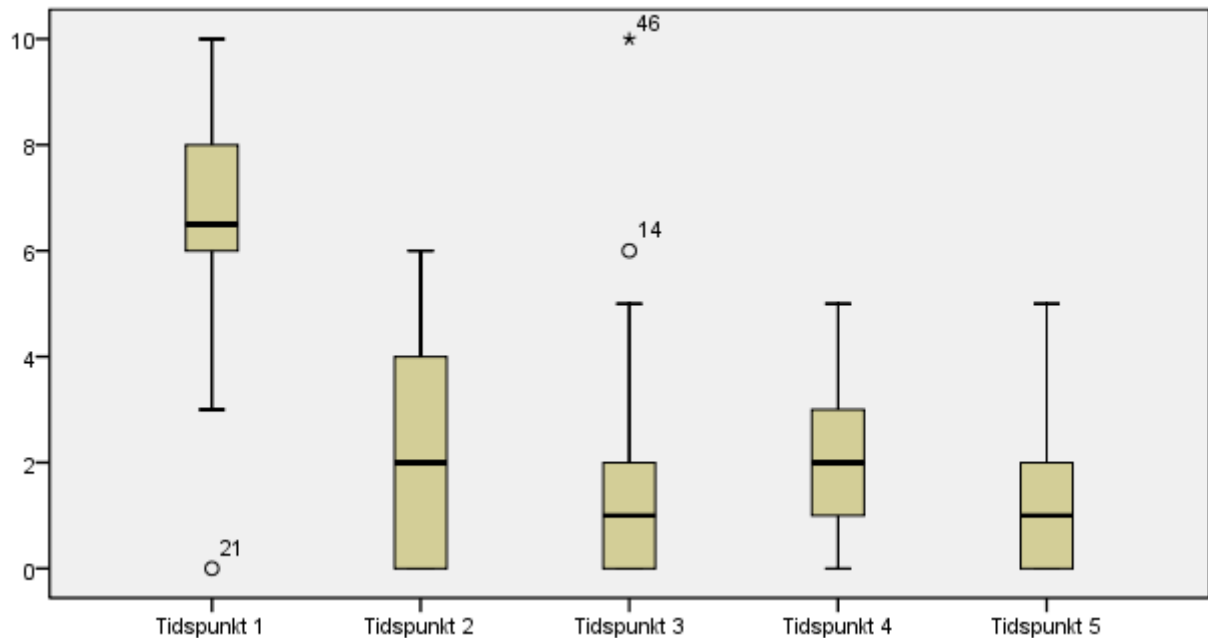
Figur 3.2. Aldersfordelingen i pasientutvalget (n=52).



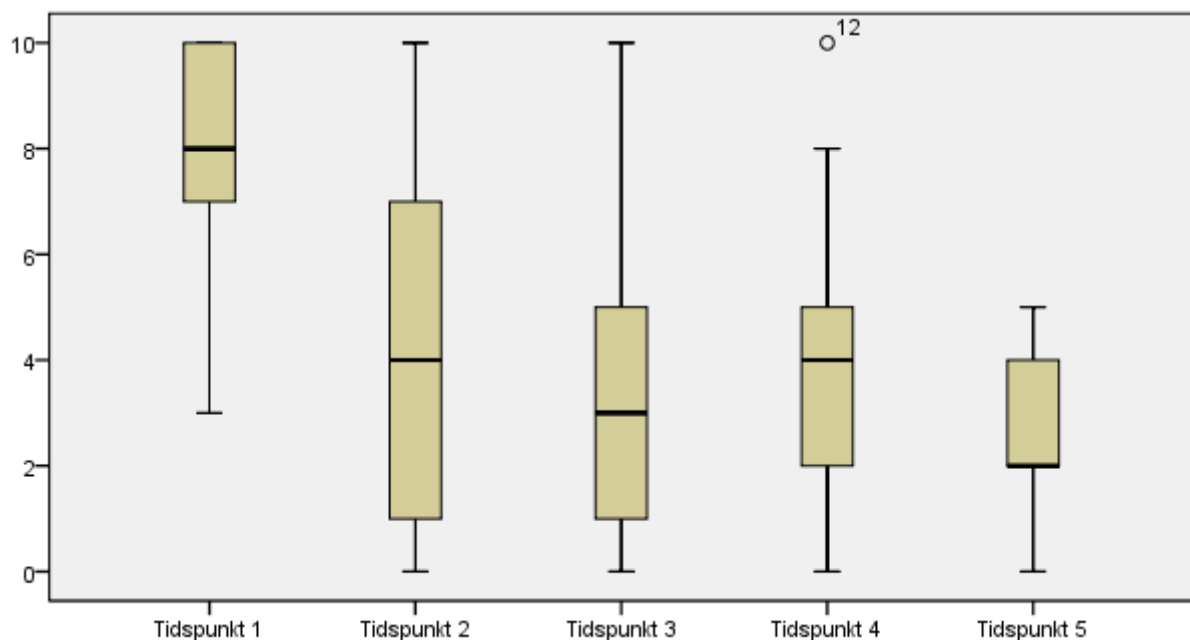
Figur 3.1. Flytskjema over pasientgruppen i studien.

3.2 Smerteangivelser under studieperioden

Pasientene anga smerte ved hvile og smerte ved hoste/bevegelse under hele studieperioden. Det var store interindividuelle forskjeller i smerte (Figur 3.3 og Figur 3.4), hvor den største variasjonen ble observert i de tidligste smertemålingene.



Figur 3.3. BoksploTT over smerteangivelser ved hvile (0-10) blant pasienter som fikk utført abdominal hysterektomi. Tidspunkt 1 = smerte 0-3 timer postoperativt (n=50), tidspunkt 2 = smerte ved oppstart av PCA (n=42), tidspunkt 3 = smerte kveld døgn 0 (n=49), tidspunkt 4 = smerte morgen døgn 1 (n=50), tidspunkt 5 = smerte morgen døgn 2 (n=29).



Figur 3.4. BoksploTT over smerteangivelser ved hoste/bevegelse for pasienter som fikk utført abdominal hysterektomi. Tidspunkt er beskrevet i Figur 3.2. Tidspunkt 1 (n=45), tidspunkt 2 (n=42), tidspunkt 3 (n=49), tidspunkt 4 (n=50), tidspunkt 5 (n=29).

Det ble observert en betydelig smerte blant pasientene rett etter operasjonen (tidspunkt 1) med en median smerte på 6,5 ved hvile og 8 ved hoste (Figur 3.3 og 3.4). Sykepleierstyrt morfinbehandling i de første 0-3 postoperative timene ga adekvat smertelindring hos hoveddelen av pasientgruppen (tidspunkt 2). Smerten var da rapportert til 2 for hvile og 4 for hoste/bevegelse. Tilstrekkelig smertelindring ble opprettholdt resten av studieperioden for flesteparten av pasientene. Ekstreme observasjoner, definert som uteliggere, er illustrert i Figur 3.3 og Figur 3.4 med sirkler og nummerering. I Figur 3.3 ble det observert en uteligger ved tidspunkt 1 (punkt 21), som representerte en pasient som beskrev smerte ved hvile som mild under hele studieperioden (smerte mellom 0-1). De to andre ekstreme observasjonene viste til to pasienter (punkt 14 og 46) som hadde gjennomgående relativt høye smerteangivelser. For smerte ved hoste/bevegelse ble det identifisert en uteligger (punkt 12) på morgen døgn 1. Denne pasienten hadde tilfredsstillende analgesi resten av perioden. For smerte ved hoste/bevegelse forelå det en større variasjon blant smerteangivelsene enn for smerte i hvile.

3.3 Morfin administrasjon og farmakologiske observasjoner

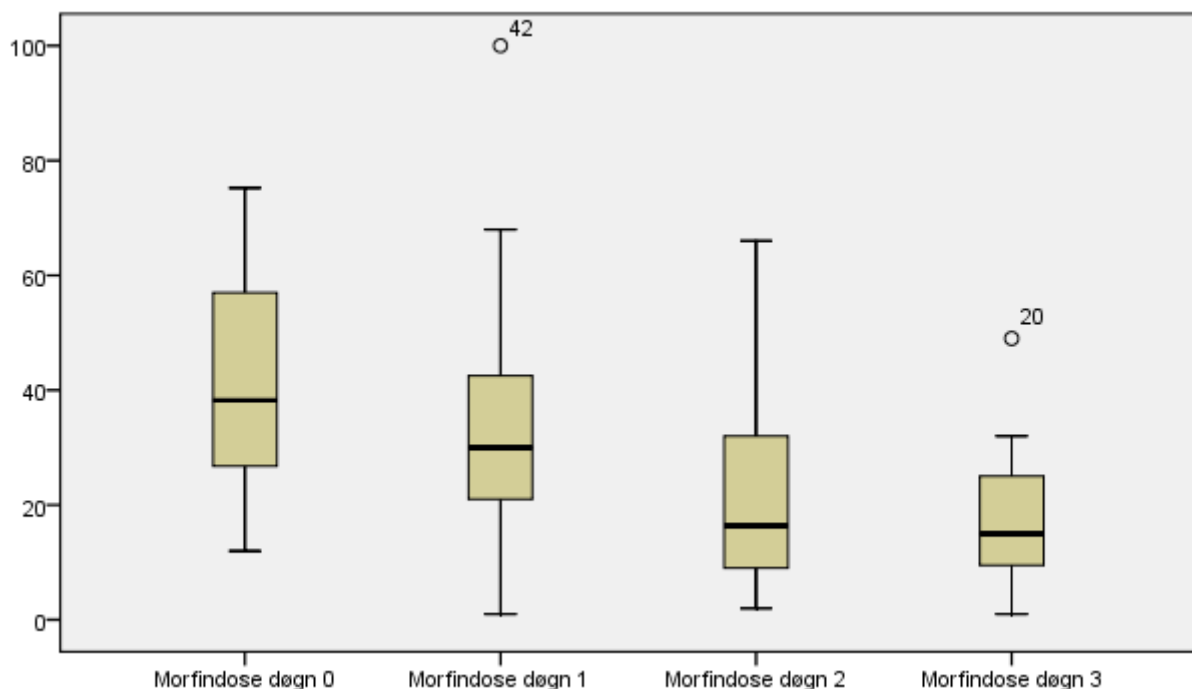
3.3.1 Morfin dose

Kumulativt PCA-morfin forbruk var 91 mg (18-215). Det ble observert en stor variasjon blant pasientene i dose morfin administrert under studien. Morfin døgndoser er vist i Tabell 3.1.

Distribusjonen av morfindoser er vist i boksplottet i Figur 3.5.

Tabell 3.1. Data over morfin døgndoser er oppgitt som median med tilhørende intervall (minimum og maksimum).

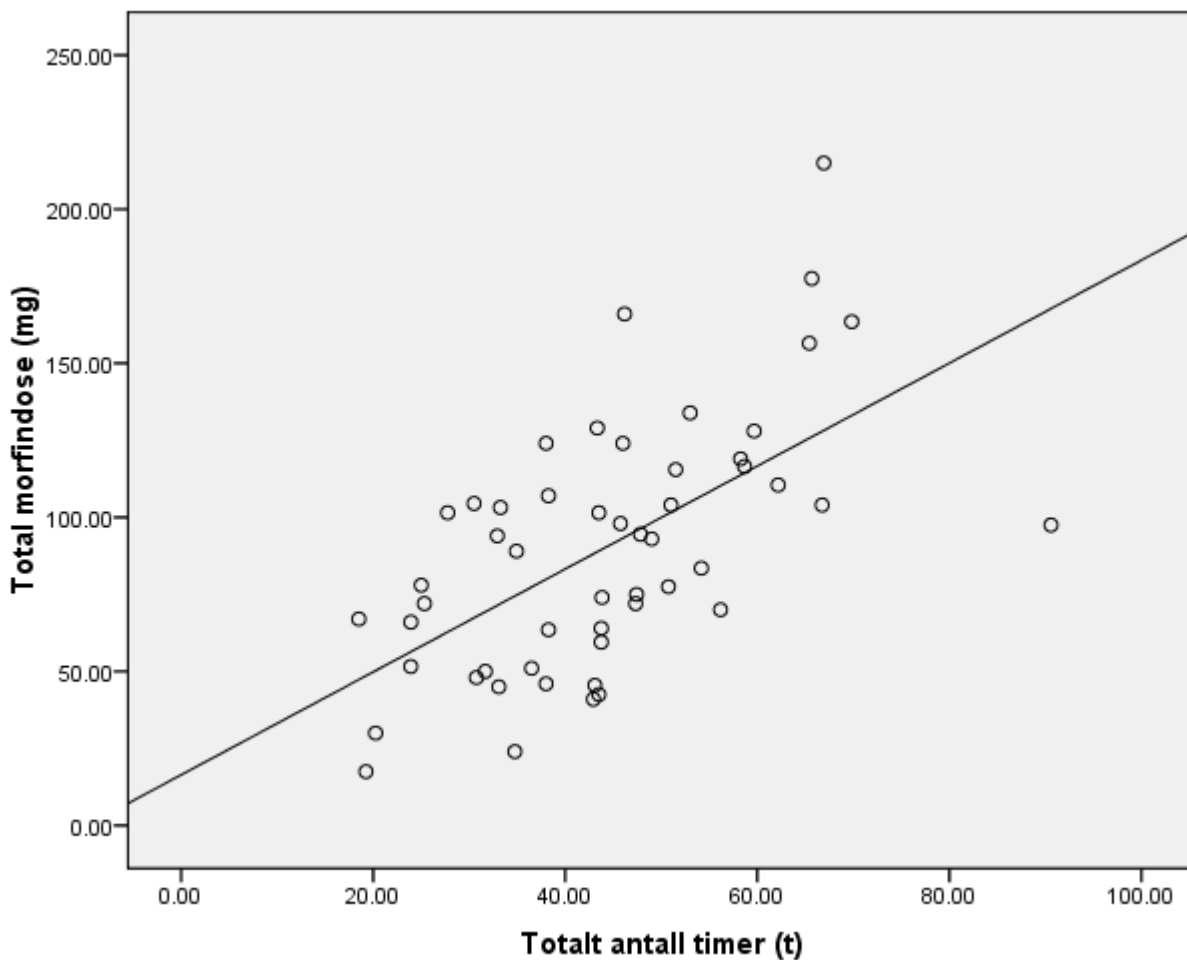
Morfin	Døgn 0	Døgn 1	Døgn 2	Døgn 3	Total morfindose
Dose (mg 24 h ⁻¹)	38 (12-75)	30 (1-100)	16 (2-66)	15 (1-49)	91 (18-215)
n	52	51	34	7	52



Figur 3.5. Boksplott over total dose morfin (mg) administrert i løpet av de ulike postoperative døgnene. Døgn 0 = operasjonsdøgnet, døgn 1 = første postoperative døgn, døgn 2 = andre postoperative døgn, døgn 3 = tredje postoperative døgn.

Størrelsen på morfindosen som pasientene selv administrerte ved hjelp av PCA-morfinpumpe viste en reduksjon fra postoperativt døgn 0 til postoperativt døgn 3. Størst reduksjon i morfindose var mellom postoperativt døgn 1 og døgn 2, hvor median dose halverte seg fra 30 mg til 16 mg. Ved døgn 2 og 3 var morfindosen relativt stabil hos hovedandelen av pasientene med medianer på henholdsvis 16 mg og 15 mg.

Det var stor variasjon i forbruk av morfin gjennom hele studieperioden (Figur 3.6). Etter 20 timer lå dosen i intervallet 20-70 mg og etter 40 timer var doseintervallet på 40-130 mg. Det forelå i tillegg en forskjell i varigheten av smertebehandling. I de to første postoperative døgnene fikk omtrent alle pasientene morfinbehandling. I de påfølgende døgn 2 og 3 ble det observert et frafall på henholdsvis 34,6 % og 86,5 %. Studieperioden varte i gjennomsnitt 44 timer (19-91). Figur 3.6 viser korrelasjonen mellom varigheten av smertebehandlingen (t) og total administrert morfindose (mg) under studieperioden. Det ble utført en Pearson korrelasjonstest for å predikere styrken på sammenhengen mellom de to variablene. Resultatet viste en signifikant positiv korrelasjon ($r^2 = 0,60$, $p < 0,001$).



Figur 3.6. Total morfindose (mg) i forhold til totalt antall timer morfin ble administrert til pasientene (n= 52). Pearson korrelasjonstest viste en signifikant positiv korrelasjon ($r^2 = 0,60$, $p < 0,001$).

3.3.2 Serumkonsentrasjoner av morfin, M3G og M6G

For serumkonsentrasjoner av morfin og metabolitter var det en betydelig variasjon blant pasientene (Tabell 3.2).

Tabell 3.2. Serumkonsentrasjoner av morfin og metabolitter for I.V administrasjon. Data er oppgitt som median med tilhørende intervall (minimum og maksimum).

	Morfin		M6G		M3G	
	n	Konsentrasjon (ng mL ⁻¹)	n	Konsentrasjon (ng mL ⁻¹)	n	Konsentrasjon (ng mL ⁻¹)
Blodprøve 1	51	20 (5-110)	51	48 (12-162)	51	270 (70-793)
Blodprøve 2	52	18 (1-222)	52	34 (5-166)	52	209 (35-796)
Blodprøve 3	51	16 (2-92)	52	24 (2-86)	51	156 (12-498)
Blodprøve 4	42	5 (1-45)	52	13 (1-145)	50	76 (15-849)

Tidspunkt for blodprøvetakning: blodprøve 1 = oppstart av PCA-morfinpumpe, blodprøve 2= kveld døgn 0, blodprøve 3 = morgen døgn 1, blodprøve 4 = morgen døgn 2.

For uforandret morfin og glukuroniderte metabolitter i serum var det en gradvis økning i konsentrasjonen med økning av administrert morfindose. Regresjonsanalyse ga r²-verdier som vist i Tabell 3.3. Administrert dose morfin viste en større prediktiv verdi for metabolitter i forhold til morfin, hvor r²-verdiene var lavere.

Tabell 3.3: Lineær regresjonsmodell av administrert dose morfin (uavhengig variabel) og påfølgende serumkonsentrasjoner (avhengig variabel). Serumkonsentrasjonene ble logtransformerte for å få en bedre tilnærming til normalfordistribusjon.

Morfin	Uavhengig variabel	SE	P-verdi	R ²
Bl.prøve 2 (ng mL ⁻¹)	Morfindose (mg)	0,003	< 0,005	0,15
Bl.prøve 3 (ng mL ⁻¹)	Morfindose (mg)	0,004	< 0,008	0,12
Bl.prøve 4 (ng mL ⁻¹)	Morfindose (mg)	0,004	≤ 0,005	0,16
M6G				
Bl.prøve 2 (ng mL ⁻¹)	Morfindose (mg)	0,002	< 0,005	0,26
Bl.prøve 3 (ng mL ⁻¹)	Morfindose (mg)	0,003	< 0,005	0,30
Bl.prøve 4 (ng mL ⁻¹)	Morfindose (mg)	0,002	< 0,005	0,41
M3G				
Bl.prøve 2 (ng mL ⁻¹)	Morfindose (mg)	0,002	< 0,005	0,28
Bl.prøve 3 (ng mL ⁻¹)	Morfindose (mg)	0,003	< 0,005	0,33
Bl.prøve 4 (ng mL ⁻¹)	Morfindose (mg)	0,002	< 0,005	0,53

Uavhengig variabel (morfindose) er beregnet individuelt for hver av pasientene i tidsrommet mellom blodprøvetakningene. SE = standardfeil. R² = regresjonskoeffisienten.

Ratio av metabolitt/morfin viste også relativt store interindividuelle forskjeller (Tabell 3.4). Den største variasjonen ble observert ved siste blodprøvetakning, som var foretatt morgen døgn 2 (blodprøve 4)

Tabell 3.4. Ratio metabolitt/morfin og metabolitt/metabolitt på vektbasis (ng mL^{-1}) for hver av blodprøvene (n=4).

	n	M	Gj.snitt	25 % persentil	75 % persentil	Min-maks intervall
M3G/morfin 1	51	12,8	14,8	9,2	19,3	3,3-31,8
M3G/morfin 2	52	11,8	12,8	9,1	15,6	0,8-40,4
M3G/morfin 3	50	10,8	11,4	7,0	14,6	1,1-27,9
M3G/morfin 4	42	18,9	22,3	11,6	29,2	4,0-79,1
M6G/morfin 1	51	2,4	2,6	1,6	3,5	0,5-5,4
M6G/morfin 2	52	2,1	2,2	1,5	2,7	0,1-6,0
M6G/morfin 3	52	2,0	2,0	1,1	2,8	0,2-4,6
M6G/morfin 4	42	3,2	3,8	2,2	5,3	0,5-13,1
M3G/M6G 1	49	5,6	5,7	5,0	6,5	3,5-9,1
M3G/M6G 2	50	5,7	5,9	5,1	6,9	3,3-9,4
M3G/M6G 3	48	5,8	5,9	5,2	6,4	3,4-9,3
M3G/M6G 4	40	5,7	5,9	5,1	6,6	2,9-9,4

M3G/morfin 1 = ratio ved blodprøve 1, M3G/morfin 2 = ratio ved blodprøve 2, M3G/morfin 3 = ratio ved blodprøve 3, M3G/morfin 4 = ratio ved blodprøve 4. Tilsvarende nummerering gjelder for ratio M6G/morfin og M3G/M6G. n = antall pasienter.

Ratio for metabolitt/morfin ble høyere ved siste blodprøvetakning. To uteliggere ble identifisert og fjernet. Dette resulterte i kun små forskjeller, hvor gjennomsnittet gikk ned fra 22,3 til 20,1 for M3G/morfin og fra 3,2 til 2,9 for M6G/morfin. Ratio av de to metabolittene viser liten variasjon mellom de ulike blodprøvene (Tabell 3.4).

3.4 Farmakokinetiske beregninger

Fordi datamaterialet var begrenset (som beskrevet i metoden), ble det kun kalkulert på de farmakokinetiske parametrene AUC og relativ Cl. I Tabell 3.5 er Cl 1- og Cl 2 verdier oppgitt. Stor variasjon ble observert ved beregnet clearance. Dette gjaldt også for pasienter som hadde administrert relativt lik dose morfin over samme tidsperiode.

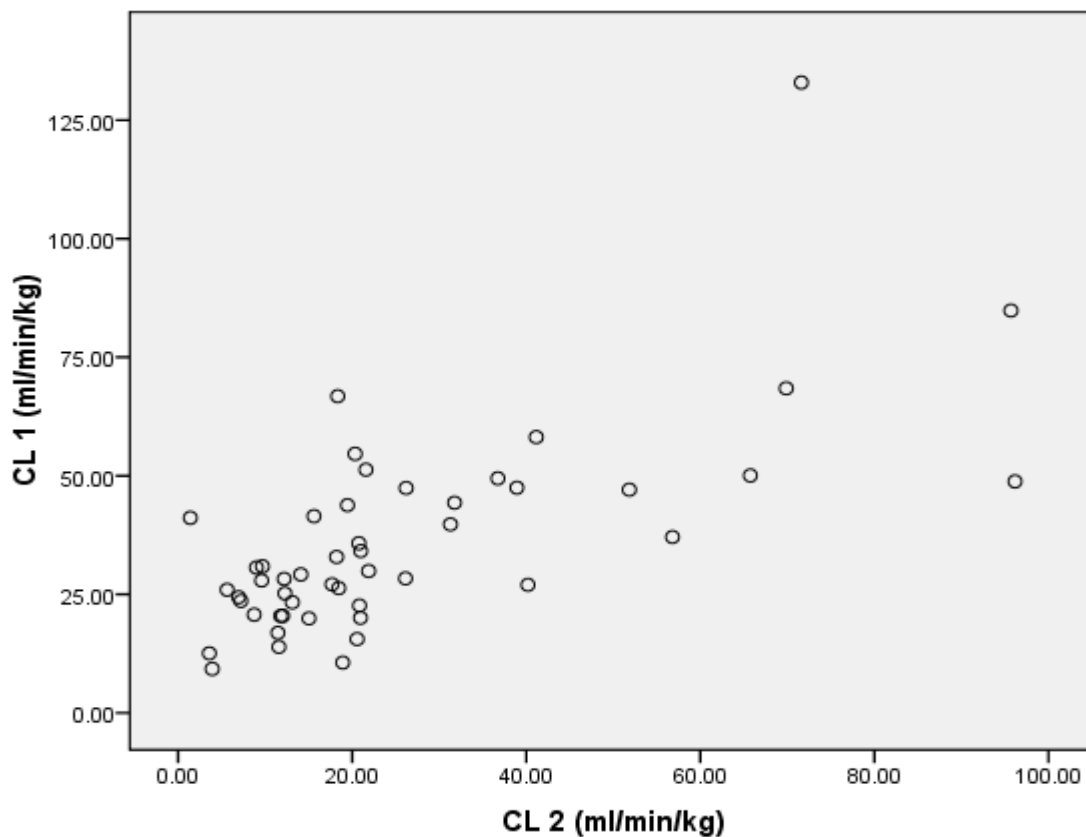
Tabell 3.5. Clearance-beregninger for pasienter som fikk utført abdominal hysterektomi.

Benevning mL min ⁻¹ kg ⁻¹	n	Gj.snitt	Median	Min-maks	25 % persentil	75 % persentil
CL 1	50	37	30	9-133	23	47
CL 2	49	26	19	1-96	12	32

CL 1 = clearance 1 (dose/AUC). AUC er arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven beregnet individuelt for hver pasient. CL 2 = clearance 2 (infusjonshastighet/ C_{ss}). Infusjonshastigheten ble beregnet ved å dividere sum av morfin bolusdoser per døgn på 24 timer.

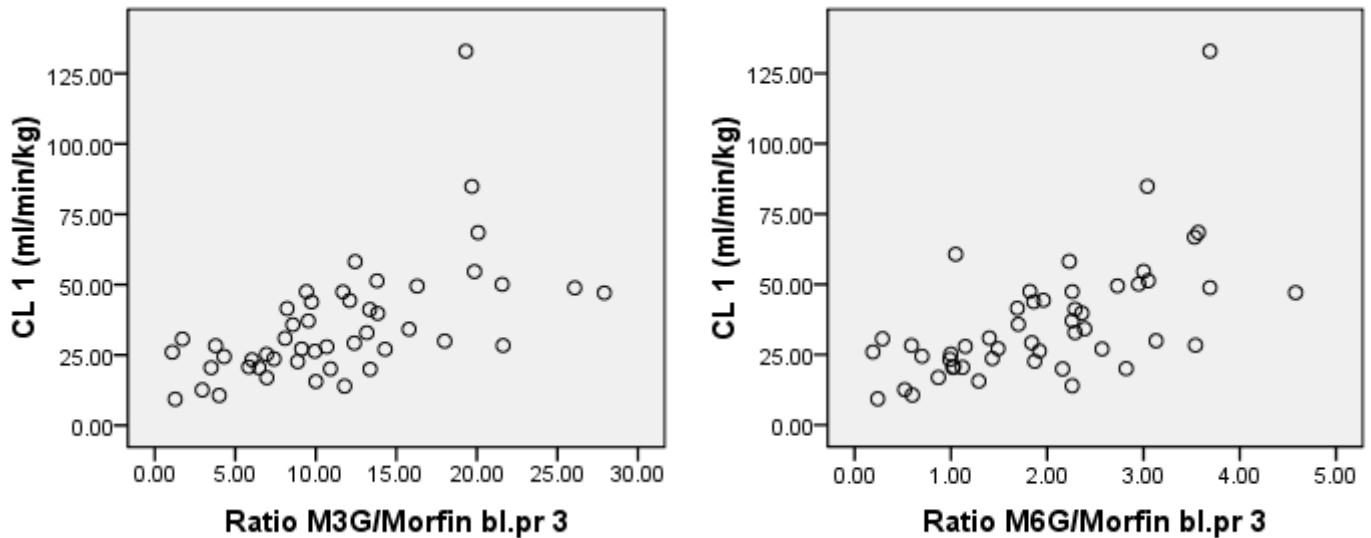
Clearanceverdiene beregnet ved de to ulike metodene, viste god samvariasjon (Figur 3.7).

Spearman`s korrelasjonsanalyse bekreftet en statistisk signifikant positiv sammenheng ($\rho=0,66$, $p < 0,001$).

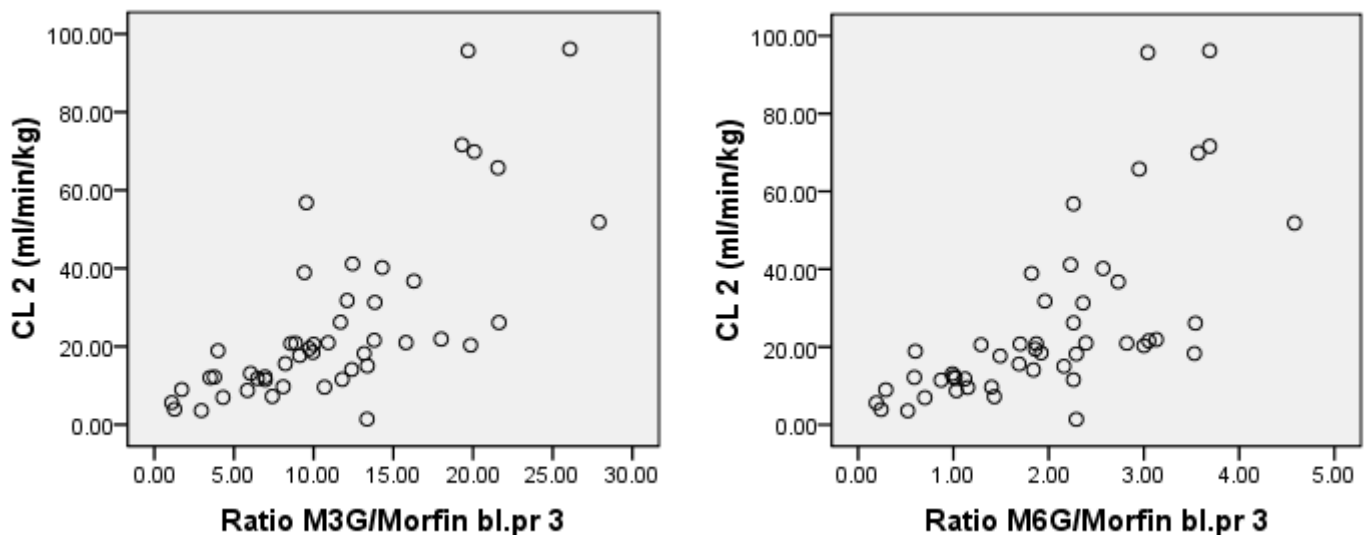


Figur 3.7. Forhold mellom clearance 1 (dose/AUC) og clearance 2 (infusjonshastighet/C_{ss}) etterfulgt I.V morfinbehandling i kvinner (n=49) som har gjennomgått abdominal hysterektomi.

Morfin metaboliseres i all hovedsak til glukuronidene M3G og M6G, og det ble påvist en god samvariasjon mellom ratio metabolitt/morfin og clearance (Figur 3.8 og Figur 3.9). Ratio M3G/morfin ($\rho=0,65$, $p < 0,001$) og M6G/morfin ($\rho=0,64$, $p < 0,001$) ved oppnådd likevekt var i stor grad assosiert med Cl 1 (ml/min/kg). Det tilsvarende ble vist ved Cl 2 (ml/min/kg) for M3G/morfin ($\rho=0,74$, $p < 0,001$) og M6G/morfin ($\rho=0,76$, $p < 0,001$).



Figur 3.8. Viser forholdet mellom Cl 1 (dose/AUC_{3-x}) og ratio metabolitt/morfin ved blodprøve tatt morgen døgn 1 (blodprøve 3).



Figur 3.9. Viser forholdet mellom Cl 2 (infusjonshastighet/Css) og ratio metabolitt/morfin ved blodprøve tatt morgen døgn 1 (blodprøve 3).

Regresjonsanalyse ble benyttet for å undersøke hvorvidt fordelingen i variabelen morfindose kunne forklares ut fra de observerte variasjonene i clearance blant pasientene. Analysen viste ingen statistisk signifikant sammenheng mellom total morfindose og Cl 1 ($r^2=0,02$, $p=0,17$) og Cl 2 ($r^2=0,17$, $p=0,68$).

3.5 Kvinnelige kjønns hormoner

Det ble observert en stor variasjon i hormonnivå blant undersøkelsesgruppen (Tabell 3.6). Basert på svar fra spørreskjema rapporterte hovedandelen (59 %) av kvinnene at de hadde en normal siste menstruasjon, mens de resterende opplevde unormalheter ved siste blødning. Flere av kvinnene (70 %) var ikke plaget med symptomer i denne forbindelse, men 30 % hadde plager som nattesvette, vaginal tørrhet eller hetetokter. Det var statistisk signifikant forskjell mellom østrogenmålingene tatt preoperativt og postoperativt (Wilcoxon signed-ranks test: $Z=-3,809$, $p < 0,001$). Det kan dels forklares med sykliske variasjoner og dels med at noen pasienter fikk fjernet ovariene (ooforektomi). Det ble også vist signifikant forskjell mellom målingene av progesteronnivå tatt før og etter kirurgi ($Z=-2,934$, $p=0,003$).

Tabell 3.6. Målte hormonnivå til pasientene som ble inkludert i studien.

	Median	Gj.snitt	25% persentil	75% persentil	Min-maks intervall
FSH (IE/L) n = 45	6,0	17,7	3,7	16,6	2-106
Østradiol 1(nmol/L) n = 46	0,29	0,42	0,13	0,62	0,04-1,67
Østradiol 2(nmol/L) n = 25	0,12	0,12	0,06	0,2	0,02-0,26
Progesteron 1(nmol/L) n = 45	1,9	11,7	1,2	17,2	0,2-55,3
Progesteron 2(nmol/L) n = 27	1,1	1,2	0,6	2,3	0,4-15,3

Østradiol 1 = preoperativ måling av østrogennivå, østradiol 2 = postoperativ måling av østrogennivå, progesteron 1 = preoperativ måling, progesteron 2 = postoperativ måling

Ved hjelp av korrelasjonsanalyse ble det undersøkt om østrogennivå og progesteronnivå påvirket morfinforbruket til pasientene etterfulgt operasjonen. Det ble testet for sammenheng mellom hormonnivå og total administrert morfindose under studieperioden. Ingen statistisk signifikans ble funnet (Tabell 3.7). Subanalyse av hormonnivå mot morfinbruk de ulike postoperative dagene ga ingen statistisk signifikante funn ($p > 0,05$). I den umiddelbare postoperative perioden (0-3 timer) ble det utført subjektive smertemålinger av pasientene. Disse var smerte ved hvile og smerte ved bevegelse, angitt som 11-punkt NRS.

Korrelasjonsanalyse av østrogen og progesteron på postoperativ smerte ble undersøkt ved hjelp av Spearman's korrelasjonstest. Ingen statistisk signifikans ble funnet, men det ble observert en svak trend mot signifikans mellom østrogen preoperativt og effektmålet smerte ved hvile ($r^2=0,29$, $p=0,055$) (Tabell 3.7)

Serumkonsentrasjoner av morfin, M3G og M6G var hverken assosiert med østrogennivå eller progesteronnivå. Ved lineær regresjonsanalyse ble det ikke observert noen kjønnsormonrelaterte forskjeller i serumkonsentrasjonen ved noen av blodprøvene (alle p-verdier > 0,05).

Tabell 3.7. Resultater fra Spearman`s korrelasjonsanalyse hvor det er testet på sammenheng mellom forklaringsvariabelene østradiolnivå og progesteronnivå mot effektmålene morfindose, postoperativ smerte ved hvile og postoperativ smerte ved bevegelse. Data angis som median med tilhørende intervall (minimum – og maksimum).

	M	Min-maks	R ²	p-verdi
Total morfindose	72	18-157		
Østradiol 1 (n=46)			0,077	0,609
Østradiol 2 (n=25)			-0,065	0,756
Progesteron 1 (n=45)			-0,176	0,248
Progesteron 2 (n=27)			-0,112	0,579
Smerte hvile	6,5	0-10		
Østradiol 1 (n=46)			0,292	0,055
Østradiol 2 (n=25)			0,078	0,712
Progesteron 1 (n=45)			0,142	0,365
Progesteron 2 (n=27)			0,051	0,800
Smerte bevegelse	8	3-10		
Østradiol 1 (n=46)			0,244	0,130
Østradiol 2 (n=25)			0,034	0,874
Progesteron 1 (n=45)			-0,054	0,744
Progesteron 2 (n=27)			0,018	0,931

Total morfindose angir den dose morfin (mg) som er administrert til og med kl. 08.00 dogn 2.
 Østradiol 1 = østrogennivå preoperativt, østradiol 2 = østrogennivå postoperativt, progesteron 1 = progesteronnivå preoperativt, progesteron 2 = progesteronnivå postoperativt.

Av de totalt 52 kvinnene som ble inkludert i studien, var det for 32 personer opplysninger om de var premenopausale (gruppe 1) eller postmenopausale (gruppe 2). For tre kvinner var det ikke foretatt måling av østrogennivå i forkant av operasjonen og for 11 kvinner manglet det postoperative hormonmålinger (se flytskjema i kap. 2.2.11). Tabell 3.8 oppgir deskriptive data for preoperative østrogennivå i de to gruppene. Det ble vist statistisk signifikant forskjell mellom gruppene for østrogennivå ($Z=-2,882$, $p = 0,002$), mens det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene når det gjaldt progesteronnivå ($n_1=23$, $n_2=5$, $Z=-1,502$, $p = 0,137$).

Tabell 3.8. Deskriptive data av preoperativt østradiolnivå (nmol/L) for kvinner som var premenopausale (n=23) og kvinner som var postmenopausale (n=6).

	M	Gj.snitt	25 % persentil	75 % persentil	Min-maks intervall
Premenopausale (n ₁ = 23)	0,23	0,40	0,11	0,53	0,04-1,67
Postmenopausale (n ₂ = 6)	0,07	0,10	0,05	0,16	0,04-0,20

Mann-Whitney U test viste en statistisk signifikant forskjell i morfinbruk mellom kvinner i de to ulike hormonelle stadiene ($Z = -2,611$, $p = 0,006$), hvor kvinner som befant seg i menopause hadde administrert nesten halvparten så mye morfin som kvinner i menstruasjonssyklus (Tabell 3.9). Forskjellen i morfindose var på 38 mg.

Tabell 3.9. Deskriptiv data av administrert morfindose (mg) for premenopausale kvinner (n=22) og postmenopausale kvinner (n=6).

	M	Gj.snitt	25 % persentil	75 % persentil	Min-maks intervall
Morfindose Premenopausale (n=23)	93	86	64	102	44-126
Morfindose Postmenopausale (n= 6)	55	51	34	65	24-70

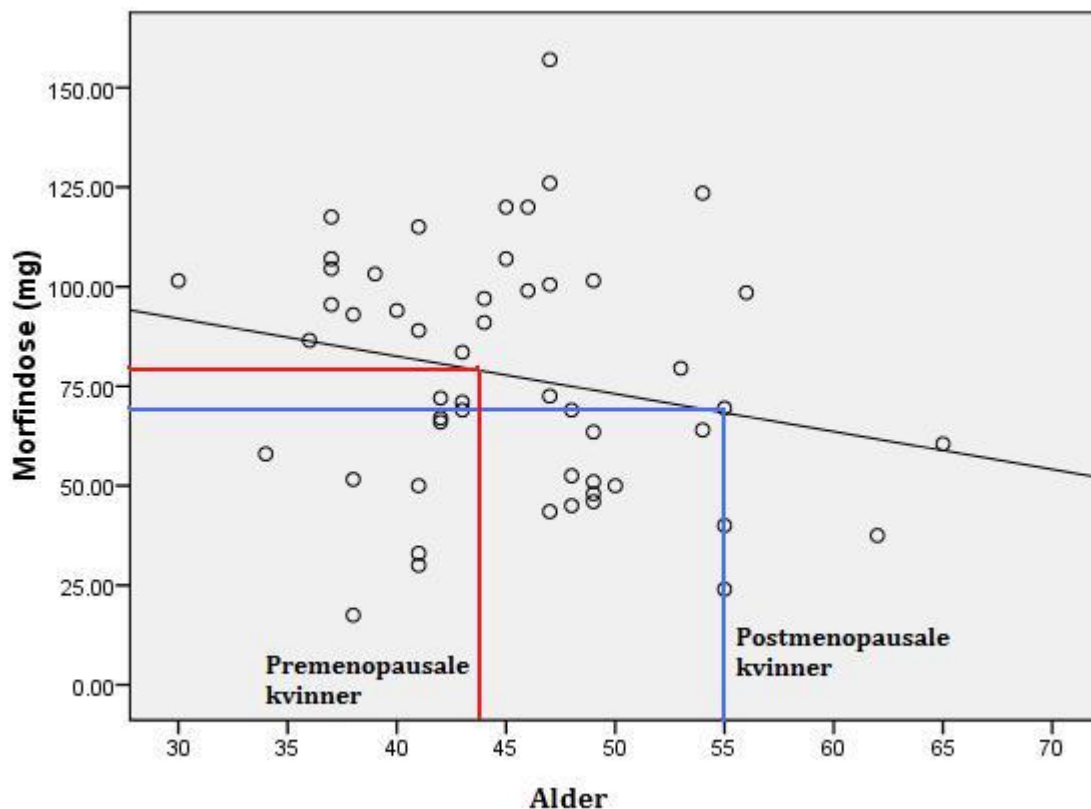
For postoperative målinger av østrogen ble det ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell mellom pre-og postmenopausale kvinner ($Z = -1,664$, $p = 0,099$). Det ble derimot funnet signifikante forskjeller i dose morfin ($Z = -2,195$, $p = 0,024$), hvor premenopausale kvinner administrerte omtrent 50 % mer morfin enn postmenopausale kvinner (Tabell 3.10).

Forskjellen var på 42 mg.

Tabell 3.10. Deskriptive data av postoperativt østradiolnivå (nmol/L) og morfindose (mg) for premenopausale kvinner (n=17) og postmenopausale kvinner (n=4). Data er angitt som median med tilhørende intervall (minimum –maksimum).

	Østradiol (nmol/L)	Morfindose (mg)
Premenopausale (n=17)	0,12 (0,04-0,26)	97 (44-124)
Postmenopausale (n=4)	0,07 (0,02-0,22)	55 (38-64)

Aldersfordelingen mellom de to pasientgruppene ble vist å være statistisk signifikant forskjellig ($Z=-3,429$, $p < 0,001$). Kvinnene etter menopause hadde en median alder på 55 år (50-65), mens kvinner i reproduktive år hadde median alder på 44 år (30-56). Figur 3.10 viser sammenhengen mellom alder og morfindose for hele pasientutvalget ($n=52$). Ved lineær regresjon ble det ikke funnet noe statistisk signifikans mellom alder og morfindose for hele pasientgruppen ($p=0,123$).



Figur 3.10. Sammenhengen mellom pasientenes alder og total morfindose administrert under studieperioden. Figuren viser data for hele pasientutvalget ($n=52$). På grafen er det avmerket median alder for kvinnene i de to hormonelle stadiene, henholdsvis 44 år for premenopausale kvinner og 55 år for postmenopausale kvinner. Det er i tillegg illustrert omtrent hvor stor morfindose som samsvarer til hver av disse medianverdiene.

Figur 3.10 viser at forskjellen i morfindose mellom kvinner med median alder på 44 år og kvinner med median alder på 55 år viser liten variasjon, henholdsvis omtrent 81 mg og 69 mg, en forskjell på 12 mg.

3.6 Tidligere smerteopplevelser som fødsler

Av de 52 kvinnene som ble inkludert i studien, hadde 46 født barn. Fem kvinner hadde ikke barn og for en kvinne manglet det opplysninger. I Tabell 3.11 er det oppgitt data om type fødsel og hvilken smertelindring som ble benyttet ved vaginal fødsel. Hovedandelen av kvinnene i denne studien hadde gjennomført vaginal fødsel. Omtrent 80 % av de som besvarte hvilken type smertelindring som ble benyttet under de ulike vaginale fødslene hadde valgt en annen type smertebehandling enn epidural. En relativt stor andel kvinner (56 %) hadde ikke besvart hvilken type smertelindring de fikk under fødselen.

Tabell 3.11. Oversikt over type fødsel blant undersøkelsesgruppen (n=116). Videre følger en oversikt over hvilken type smertelindring ved vaginal fødsel (n=100). Data er presentert som totalt antall.

	Total antall	Type fødsel		Smertelindring ved vaginal fødsel		
		Vaginal	Keisersnitt	Epidural	Annen	Ikke besvart
1. Fødsel	46	42	4	4	17	21
2. Fødsel	43	39	4	2	11	26
3. Fødsel	22	16	6	4	6	6
4. Fødsel	3	2	1	0	0	2
5. Fødsel	2	1	1	0	0	1
Total	116	100	16	10	34	56

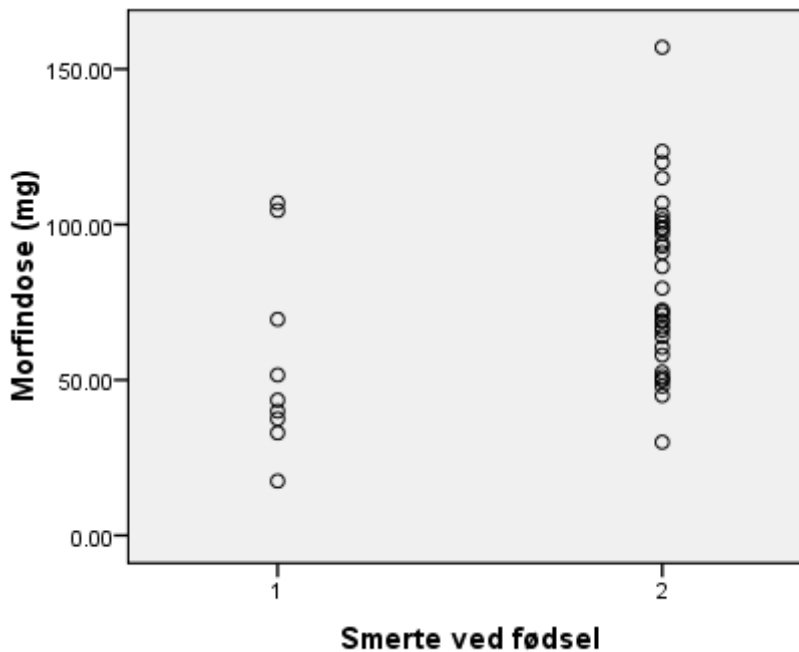
Smerte ved de tre første fødslene viste relativt lite variasjon, men det ble observert lavere smerteangivelser ved fjerde og femte fødsel (Tabell 3.12). For 10 kvinner var det opplysninger om hvor mange år siden de hadde født, som ga en medianverdi lik 15 år (5-33).

Tabell 3.12. Smerteanamnese hos kvinner med vaginal fødsel (n=90) angitt som 11-punkt NRS.

	n	M	Gj.snitt	25 % persentil	75 % persentil	Min-maks intervall
1. Fødsel	38	7	7	5	8	2-10
2. Fødsel	37	8	7	5	9	3-10
3. Fødsel	12	8	8	6	10	3-10
4. Fødsel	2	4	4	4	4	4-4
5. Fødsel	1	2				

De nåværende funnene viser at fødsel fortsatt er en smertefull opplevelse. Hovedandelen (60 %) av kvinnene hadde en smerteangivelse ≤ 7 ved første fødsel. Ved andre og tredje fødsel anga henholdsvis 67 % og 75 % av kvinnene en smerte ≤ 7 .

Kvinnene som hadde født barn ble fordelt i to grupper betinget av sterkeste smerteangivelse ved fødsel. Gruppe 1 ($n_1=9$) bestod av kvinner med smerte ≤ 6 og gruppe 2 ($n_2=33$) bestod av kvinner med smerte ≥ 7 (Figur 3.11).



Figur 3.11. Forholdet mellom smerte ved fødsel (NRS) og morfindose (mg).
 1 = smerteangivelse ≤ 6 .
 2 = smerteangivelse ≥ 7 .

Resultatet av Mann-Whitney U test viste en statistisk signifikant forskjell i administrert morfindose mellom de to smertegruppene ($Z = -2,085$, $p = 0,035$). Gruppe 1 administrerte nesten 50 % lavere dose morfin enn gruppe 2 (Tabell 3.13). Smerteangivelser fra pasienter uten epidural var hovedmålet med denne studien. Når pasienter som hadde fått epidural under fødselen ble inkludert i analysen, ble det observert en p-verdi lik 0,041 ($Z = -2,024$) mellom gruppe 1 ($n_1 = 8$) og gruppe 2 ($n_2 = 36$).

Tabell 3.13. Deskriptiv data av total morfindose (dose administrert tom kl. 08.00 døgn 2) i de to smertegruppene.

	M	Gj.snitt	25 % persentil	75 % persentil	Min-maks intervall
Gruppe 1 ($n=9$)	44	56	35	87	18-107
Gruppe 2 ($n=33$)	73	81	59	100	30-157

Gruppe 1: smerteangivelse ≤ 6 . Gruppe 2: smerteangivelse ≥ 7 .

Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell i alder mellom de to gruppene ($Z = -0,414$, $p = 0,695$). Median alder for gruppe 1 var 41 (37-62) og for gruppe 2 var den 45 (30-65). Det ble i tillegg ikke vist statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene for om de var i reproduktiv alder eller i menopause (Fisher exact test; $p = 0,228$).

4. Diskusjon

4.1. Demografiske pasientdata

I utgangspunktet var målet med undersøkelsen å rekruttere 300 kvinner som skulle fjerne livmoren av andre årsaker enn kreft. I Norge har det lenge vært vanlig å utføre et slikt inngrep ved åpen bukoperasjon [150], men det har de senere årene blitt foretatt økende bruk av vaginal og laparoskopisk hysterektomi. Ved St. Olavs Hospital økte andelen fra 2 % i 1989 til 21 % i 1999 [151]. Inklusjonen av pasienter til studien ble stoppet, siden det ble meget vanskelig å rekruttere nye pasienter som tilfredsstilte inklusjonskriteriene. En overgang fra abdominal til vaginal kirurgi vil medføre et mindre invasivt inngrep, som resulterer i en reduksjon av smerter postoperativt. Pasienten vil da ikke lengre ha behov for en like kraftig og langvarig morfinbehandling som tidligere. Ved en svensk studie hvor de to operasjonsprosedyrene ble sammenlignet konkluderte de med at vaginal hysterektomi førte til kortere liggetid på sykehus, samt kortere rekonvalesens [152]. Siden det er vesentlig med en så lik studiepopulasjon som mulig, ble det valgt å utføre analyser på det tilgjengelige pasientmaterialet som bestod av 66 kvinner som fikk gjennomført abdominal hysterektomi ved St. Olavs Hospital i perioden 2004-2006. Av disse var det totalt 52 kvinner som gjennomførte studien. Ut fra tidligere forskning på abdominal hysterektomi var utvalget i denne undersøkelsen omtrent av samme størrelsesorden [14,153].

Pasientutvalget i studien, som data ble innhentet fra, var meget homogent og bestod av friske individer (sett bort fra selve inngrepet) på relativt samme alder og av samme kjønn. Alle gjennomgikk tilnærmet samme standardiserte operasjon, som resulterte i et relativt standardisert smertetraume. Resultatet var at mange forhold som gir variasjon i morfinbehov ble eliminert, og man satt igjen med en meget homogen pasientgruppe. Et annet fortrinn var at smertebehandlingen etterfulgt operasjonen var selvstyrt ved hjelp av PCA-morfinpumpe, slik at hver enkel pasient selv balanserte smerte mot virkninger/bivirkninger.

4.2 Smerteangivelser under studieperioden

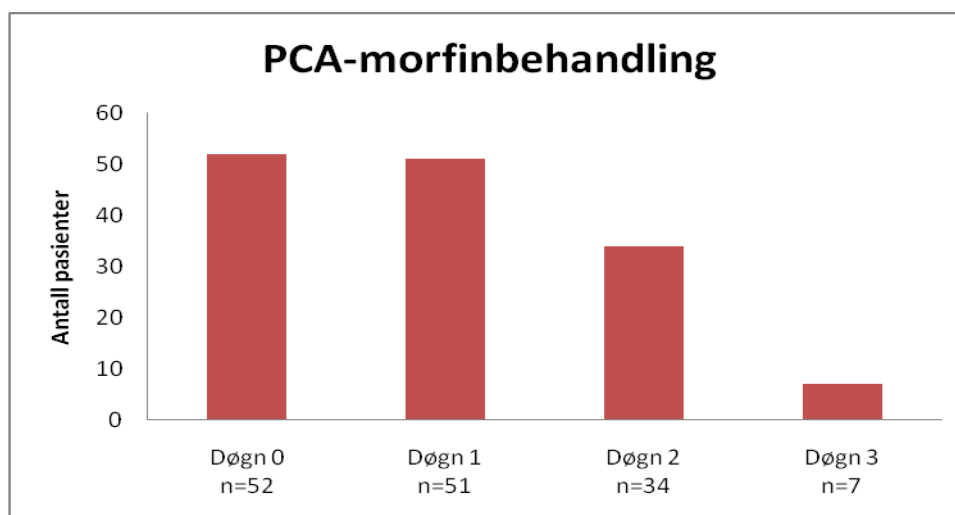
Denne studien demonstrerte at sykepleierstyrt I.V. administrering av morfin ga effektiv smertelindring etterfulgt abdominal hysterektomi, og brakte smerten ned til ønsket nivå i forkant av PCA. Smerteintensiteten, angitt som 11-punkts numerisk måleskala (NRS), viste en reduksjon fra 6,5 til 2 for smerte i hvile og 8 til 4 for smerte ved hoste/bevegelse i den

umiddelbare perioden etter oppstart med morfin. Smerten ble altså redusert fra sterk til mild ved både hvile og ved hoste/bevegelse [148]. Den observerte reduksjonen i smerte var klinisk relevant, i samsvar med at minste klinisk relevante forskjell er funnet å være en endring på to poeng ved NRS-målinger [154]. Flere studier har bekreftet at morfin gitt ved PCA produserer bedre smertelindring enn konvensjonell opioidterapi [15]. Omtrent hos alle pasientene ble smerten suksessfullt behandlet, men ikke uventet var det stor variasjon innad i pasientgruppen. Siden smerte er en sammensatt og kompleks følelse, er det mange elementer som kan innvirke på den individuelle oppfattelse av smerte. Flere faktorer som kan tenkes å kunne forutsi postoperativ smerte er kjønn, alder, kronisk smerte, tidligere bruk av analgetika, type kirurgi, kjønnshormoner og tidligere smerteopplevelser [155,156,53]. Ikke minst er smerte av en subjektiv karakter, slik at samme utløsende årsak kan gi opplevelse av forskjellig grad av smerte hos ulike personer [157].

En styrke ved denne studien var at pasientutvalget var veldig homogent. På grunnlag av dette kunne flere av faktorene nevnt ovenfor utelukkes som forklaring på de observerte forskjellene. Den store variasjonen i smerteangivelser under PCA-behandlingen kan ha sammenheng med at pasientene har ulik smerteterskel og/eller at det foreligger forskjeller i følsomheten de utøver overfor morfin.

4.3. Morfin administrasjon og farmakologiske observasjoner

I denne studien var kumulativt PCA-morfinformbruk, angitt som median, lik 91 mg (min-maks 18-215). Disse verdiene korrelerer med observasjoner i en liknende studie hvor gjennomsnittlig morfindose var på 99,6 mg (SD=52,8) [14]. Den store variasjonen i dose morfin blant pasientene var forventet siden de i denne studien doserte morfin etter egen preferanse, samt det faktum at det ved flere studier er observert stor individuell variasjon i dose morfin som trengs for å oppnå adekvat smertelindring [158]. Det ble også erfart at det forelå en relativt stor forskjell i varigheten av PCA-behandlingen (Figur 4.1), og denne viste god korrelasjon med dose. Dette kan tyde på at noen har sterkere smerter og/eller smerter av lengre varighet etterfulgt operasjonen. Det kan også være en indikasjon på at noen ikke oppnådde adekvat smertelindring med legemidlet.



Figur 4.1. Figuren viser hvor mange pasienter som fortsatte med PCA-morfinbehandling de ulike postoperative døgnene.

Flere studier viser en god sammenheng mellom dose administrert morfin og serumkonsentrasjoner [6]. I denne studien viste morfindose en relativt liten prediktiv verdi på serumkonsentrasjoner av morfin og metabolitter. Identiske doser er assosiert med en stor variasjon i serumkonsentrasjoner mellom individer, mens dose-konsentrasjonsforholdet teoretisk burde vært tilnærmet lineært innenfor en og samme pasient. Dette er vist i flere studier [6,45]. Det er mulig at farmakokinetiske parametre, som ulik metabolismekapasitet, kan utvise en relativt stor interindividuell variasjon [6], og forklare noe av forskjellene observert i serumkonsentrasjonene. Det er i tillegg vist at morfin og metabolitters konsentrasjoner kan ha fluktasjoner som ikke kommer av forandringer i morfindose, men rett og slett er en dag-til-dag variasjon [159].

For de tre første blodprøvetakningene var ratio av metabolitter/morfin tilsvarende ratio beskrevet i en annen studie [160], som rapporterte en ratio for M6G/morfin omtrent lik 2 og en ratio M3G/morfin omtrent lik 10. Ved siste blodprøve ble det observert høye verdier med stor spredning (M3G: median 18,9 (4-79), M6G: median 3,2 (0,5-13)). Selv når de mest ekstreme observasjonene ble eliminert, var verdiene meget høye sammenlignet med de tidligere målingene, samt observasjoner gjort i tilsvarende studier [160]. En forklaring til dette kan være at flere pasienter hadde avsluttet behandlingen i forkant av den siste blodprøvetakningen (omtrent 40 %). Siden metabolittene oppholder seg lengre i kroppen enn morfin [6] vil konsentrasjonsmålingene av disse fortsatt være relativt høye i forhold til

modersubstansen, og av den grunn resultere i høy ratio. Ratio M3G/M6G var i overensstemmelse med observasjoner ved tidligere studier, hvor gjennomsnittlig vektet ratio var 7,6 (maks-min 0,5-20) [161].

4.4. Farmakokinetiske beregninger

Beregning av clearance i denne studien ga verdier lik 30 ml/min/kg (23-47) og 19 ml/min/kg (12-32) for henholdsvis Cl 1 og Cl 2. Data er gjengitt som median, samt 25 % og 75 % persentiler. Resultatene indikerte at Cl 2 (beregnet som infusjonshastigheten/Css) ga god overensstemmelse med tidligere studier, som har rapportert Cl-verdier på $21,1 \pm 3,4$ ml/min/kg [42], $18,9 \pm 4,0$ ml/min/kg [162] og $23,8 \pm 4,0$ ml/min/kg [163] for I.V morfin. Det ble i tillegg observert en signifikant sammenheng mellom Cl 2 og ratio metabolitt/morfin ved korrelasjonsanalyse.

I og med at målet var å estimere den relative clearance, ønsket vi å sjekke hva som skjedde hvis alle fire blodprøvemålinger ble inkludert, ved å beregne clearance ved formelen dose/AUC. Som nevnt vil det ikke være mulig å beregne det totale AUC med det tilgjengelige datamaterialet (se kap.2.2.10). Men hvis man likevel ser bort fra denne rest AUC, ble det observert god korrelasjon mellom de to Cl-beregningene. Cl 1 viste overraskende god samvariasjon med ratio metabolitt/morfin, men dog i noe mindre grad enn Cl 2. Disse observasjonene er med på å forsterke validiteten av Cl 2.

Hovedmålet ved å bestemme Cl var for å kunne se om variasjonen i denne farmakokinetiske parameteren kunne forklare noe av forskjellen i morfindose som ble observert blant pasientene. Det ble ikke gjort noen funn av statistisk signifikant betydning, slik at Cl derfor kan utelukkes som forklaring på variasjonen i dose.

4.5 Kjønnshormoner

Siden pasientutvalget bestod både av premenopausale kvinner og postmenopausale kvinner ble det, som forventet, observert en stor spredning i hormonnivå. I tillegg kan bakenforliggende sykdommer, som var årsaken til at hysterektomi utførtes, være forklaringen til noe av variasjonen. At flere var plaget med unormal siste menstruasjon eller symptomer i denne forbindelse, kan også sees i sammenheng med årsaken til hysterektomi.

De foreløpige resultatene fra studien viste en signifikant forskjell i dose morfin mellom kvinnene som befant seg i ulike hormonelle stadier, hvor det ble observert nesten dobbelt så høyt morfinbruk hos premenopausale kvinner sammenlignet med de postmenopausale. Analyser viste også at det var stor forskjell mellom østrogenmålingene tatt før og etter operasjonen, med langt lavere nivåer postoperativt. Som beskrevet i resultater (se kap.3.5) kan denne forskjellen til dels skyldes sykliske variasjoner blant kvinnene og til dels skyldes at noen av kvinnene fikk fjernet ovariene (ooforektomi). For preoperative østrogennivå ble det funnet signifikant forskjell mellom de to gruppene. Dette gjaldt derimot ikke for de postoperative målingene. Fordi østrogennivåene i de to gruppene utviser så stor variasjon i tiden før og etter kirurgi, samt at det ikke foreligger noen signifikant forskjell i østrogennivå hos de pre-og postmenopausale kvinnene etter operasjonen, ble det vurdert om forskjell i alder mellom kvinnene kan være en mulig forklaring til den observerte doseforskjellen. Tidligere publikasjoner har rapportert om alder som en prediktiv faktor på morfindose, men da over et mye større aldersspenn enn hva denne studien inkluderte. I en undersøkelse ble det observert at kvinner over 70 år brukte 64,5 % lavere morfingdose enn kvinner under 40 år [164].

Aldersfordelingen mellom pre-og postmenopausale kvinner var signifikant forskjellig, med en median aldersforskjell på 10 år. Ved å se på aldersdistribusjonen av det totale pasientutvalget (n=52), ble det ved å ta utgangspunkt i median alder for de pre-og postmenopausale kvinnene, kalkulert en forventet morfingdose. Forskjellen i dose mellom de to gruppene var på 12 mg i henhold til alder. Det ble også gått inn og kontrollert i det mindre pasientutvalget som det forelå hormonmålinger på (n=28), hvor det ble funnet omtrent det samme. Det ble observert kun en liten, men ubetydelig forskjell mellom hele materialet og de med hormonmålinger. På grunnlag av disse funnene kan aldersforskjellen forklare kun en liten del av doseforskjellen. Går man ut fra at forskjellen i morfingdose mellom pre-og postmenopausale kvinner var på 38 mg, betyr det at forskjellen på 12 mg kan forklares på grunn av alder, mens de resterende 26 mg kan skyldes hormonelle faktorer. På bakgrunn av det meget homogene pasientmaterialet og at clearance kan utelukkes som årsak, vil det da kunne konkluderes med at restkomponenten av variasjonen i dose kan være en kjønnshormoneffekt.

Årsaken til at menstruerende kvinner hadde omtrent dobbelt så stort forbruk av morfin, var enten at de rett og slett hadde mer smerte og/eller at de hadde en redusert følsomhet for morfin. Sistnevnte betyr at de trengte mer morfin ved samme smerte. På grunnlag av studiens meget homogene utvalg, som gjør det mulig å eliminere flere faktorer som kan influere på morfindose, kan det argumenteres for at dose morfin kan brukes som en hovedindikator på smertenivå. Videreføres denne tankegangen kan det argumenteres for at kvinner i menopause, hvor østrogennivåene er lave, faktisk opplever smerten som mildere enn kvinner i menstruasjonsyklus som har langt høyere østrogennivå.

Vår studiedesign muliggjør ikke noen konklusjon på dette området, men det er et klart behov for videre forskning her, mot en mulig individualisering av smertebehandling. Som tidligere beskrevet [4] er det store individuelle variasjoner når det gjelder dose morfin som trengs for å lindre sterke smerter. Flere studier har dokumentert kjønnsormonrelaterte forskjeller når det gjelder smerteopplevelse og analgestisk effekt av morfin [53], noe denne studien også gir en indikasjon for.

4.6 Tidligere smerteopplevelser som fødsler

Denne studien ble gjort på en relativt liten gruppe kvinner. Det er derfor ikke helt korrekt å hevde at denne gruppen er representativ for alle kvinner som har gjennomgått fødsel, men det ble likevel funnet noen svært interessante resultater. Hovedmålet var å finne ut om tidligere sterke smerteopplevelser, som fødsler, kan påvirke den smerten man føler i nåtiden. Ved å analysere funnene ble det observert at kvinner som hadde høye smerteangivelser ved fødsel (smerte ≥ 7) brukte større morfindose ved denne studien enn kvinner som hadde angitt fødselssmerten lavere (smerte ≤ 6). Denne forskjellen i dose var nesten på 50 % og statistisk signifikant.

Hvis man viderefører tankegangen beskrevet under delkapittel 4.2, har man en todelt problemstilling. På den ene siden kan den observerte forskjellen i morfindose være på grunn av at pasientene har høyere følsomhet for smerte. På den andre siden kan det være at de har lavere følsomhet for morfin, eller det kan foreligge en kombinasjon av disse faktorene. Med det tilgjengelige datamaterialet i denne studien var det ikke mulig å konkludere med hvilke av disse hypotesene som var årsak til den observerte effekten. Hvis man forutsetter at smerten er relativt konstant ved fødsel, kan en argumentere med at de som har høye smerteangivelser er

mer følsomme for smerter. Det da logisk, i tråd med tidligere opplevelse, at disse pasientene ved et standardisert kirurgisk inngrep vil oppleve smerten som sterkere og dosere seg selv høyere enn den andre gruppen. Lite forskning er utført på dette området, men i en studie hvor det ble undersøkt om fødselssmerte kunne modulere senere påført eksperimentell smerte [133] ble det observert at kvinner som hadde født barn fremviste en høyere smerteterskel enn kvinner som ikke hadde født barn. Våre data indikerte derimot den motsatte effekten, nemlig at de som har erfart høy smerte tidligere fortsatt rapporterte høy smerte ved senere tidspunkt.

I denne studien ble det valgt å ekskludere pasienter som fikk epidural analgesi under fødselen. Det har blitt observert at kvinner som får anlagt epiduralblokkade, angir smerten som mer intens enn kvinner som ikke får denne behandlingen. Det er argumentert for at de husker den sterke smerten i forkant av blokkaden og angir derfor ikke smerten ved den totale fødselsopplevelsen [165]. Hovedandelen av epiduralpasienter i denne studien hadde gjennomgående høye smerteskaleringer. Inklusjonen av disse i analysen ga også signifikante resultater som samsvarte med resultatene hvor de ble ekskludert.

At kvinnene i denne undersøkelsen oppga fødesmerte relativt lang tid i etterkant av selve fødselen kan introdusere en usikkerhet i hvor nøyaktig de husker smerten. Tidligere forskning på dette området har vist varierende resultater. En undersøkelse viste at hukommelsen av fødselssmerten var stabil 14-21 måneder postpartum [166]. I en svensk studie hvor det ble undersøkt i hvor stor grad kvinner erindrer fødselssmerten etter en tidsperiode på 5 år, ble det observert en systematisk nedgang mot en lavere gjennomsnittssmerte med tiden. Det var imidlertid stor variasjon, slik at det blir feil å konkludere med at fødselssmerte lett glemmes [165]. I tillegg ble det sett at kvinner som hadde en positiv fødselsopplevelse anga lavere smerte ved senere tidspunkt, enn kvinner som hadde hatt en negativ opplevelse av fødselen. I denne studien var det stor variasjon blant kvinnene i hvor mange år det hadde gått siden de fødte, med en medianverdi på 15 år (5-33). Siden det finnes lite dokumentasjon på hukommelse av smerteopplevelser etter en så lang tidsperiode, ble det valgt å studere den sterkeste smerteangivelsen ved de ulike fødselene.

5. Konklusjon

Resultatene fra denne studien viser at menopausale kvinner brukte signifikant lavere morfindose etterfulgt abdominal hysterektomi enn kvinner som befant seg i reproduktiv alder. Det kan argumenteres for at den observerte doseforskjellen i morfin kan være relatert til det kvinnelige kjønnshormonet østrogen. Det er nødvendig med flere studier for å fastslå om denne doseforskjellen kan ha noen klinisk betydning.

Det ble i tillegg vist at kvinner som har karakterisert fødselssmerten som sterk brukte signifikant større morfindose etterfulgt kirurgi, enn kvinner som karakteriserte fødselssmerten som mild/moderat. De som har opplevd sterk smerte tidligere i livet, karakteriserer fortsatt smerten som sterk på et senere tidspunkt.

Hvorvidt den observerte doseforskjellen mellom de pre-og postmenopausale kvinner og mellom kvinner med sterke og moderate smerteangivelser ved fødsel har opphav i ulik smertefølsomhet og/eller ulik følsomhet for morfin, kan ikke fastslås med det tilgjengelige datamaterialet i denne studien.

Kildeliste

- [1] **Andersen G, Christrup L, Sjøgren P.** Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment: an update. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 25(1): 74-91
- [2] **World Health Organization.** Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Geneva: World Health Organization; 1996
- [3] **Rutter PC, Murphy F, Dudley HA.** Morphine: controlled trial of different methods of administration for postoperative pain relief. *Br Med J.* 1980; 280(6206): 12-13
- [4] **Smith HS.** Variations in opioid responsiveness. *Pain Physican.* 2008; 11(2): 237-248
- [5] **Hanks GW, Reid C.** Contribution to variability in response to opioids. *Support Care Cancer.* 2005; 13(3): 145-152
- [6] **Glare PA, Walsh TD.** Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit.* 1991; 13(1): 1-23
- [7] **Nielsen CS.** Genetiske faktorer i smertefølsomhet: status quo og anbefalinger for videre forskning. *Tidsskr Nor Psykologforen.* 2008; 45(8): 974-979
- [8] **Dionne RA, Bartoshuk L, Mogil J, Witter J.** Individual responder analyses for pain: does one pain scale fit all? *Trends Pharmacol Sci.* 2005; 26(3): 125-130
- [9] **Rollason V, Samer C, Piguet V, Dayer P, Desmeules J.** Pharmacogenetics of analgesics: toward the individualization of prescription. *Pharmacogenomics.* 2008; 9(7): 905-933
- [10] **Klepstad P, Dale O, Brochgrevink PC, Kaasa S, Skorpen F.** Genetic variation – important for the clinical effect of opioids? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005; 125(19): 2655-2658
- [11] **Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS.** Sex-based differences in pain perception and treatment. *Pain Med.* 2009; 10(2): 289-299
- [12] **Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD.** A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain.* 1999; 81(3): 225-235
- [13] **Granello F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignonini E, Manzoni GC.** Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache.* 1993; 33(7): 385-389

-
- [14] **Kvalsvik O, Borchgrevink PC, Hagen L, Dale O.** Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of rectal paracetamol on morphine consumption after abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003; 47 (4): 451-456
- [15] **Hudcova J, McNicol ED, Quah CS, Lau J, Carr DB.** Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 18(4): 1-16
- [16] **Julius D, Basbaum AI.** Molecular mechanisms of nociception. *Nature.* 2001; 413(6852); 203-210
- [17] **Dickenson AH, Chapman V, Green GM.** The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol.* 1997; 28(5): 633-638
- [18] **Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM.** Principles of neural science. 4. Ed. McGraw-Hill 2000; 473-477
- [19] **Millan MJ.** The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol.* 1999; 57(1): 1-164
- [20] **Alstadhaug KB, Salvesen R.** Migrenesmerter – mekanismer og konsekvenser for behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2007; 127(23): 3064-3068
- [21] **Bodelsson M, Lundberg D, Roth B, Werner M.** Anestesiologi. 2. Ed. Studentlitteratur 2005: 89-98
- [22] **McCarson KE, Krause JE.** NK-1 and NK-3 type tachykinin receptor mRNA expression in the rat spinal cord dorsal horn is increased during adjuvant or formalin-induced nociception. *J Neurosci.* 1994; 14(2): 712-720
- [23] **Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK.** Pharmacology. 5. Ed. Churchill Livingstone 2003; 564-571
- [24] **Millan MJ.** Descending control of pain. *Prog Neurobiol.* 2002; 66(6): 355-474
- [25] **Faull RL, Villiger JW.** Benzodiazepine receptors in the human spinal cord: a detailed anatomical and pharmacological study. *Neuroscience.* 1986; 17(3); 791-802
- [26] **Duggan AW, Hall JG, Headley PM.** Suppression of transmission of nociceptive impulses by morphine: selective effects of morphine administered in the region of the substantia gelatinosa. *Br J Pharmac.* 1977; 61(1): 65-76
- [27] **Budai D, Fields HL.** Endogenous opioid peptides acting at μ -opioid receptors in the dorsal horn contribute to midbrain modulation of spinal nociceptive neurons. *J Neurophysiol.* 1998; 79(2): 677-687

- [28] **Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H.** Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008; 11(2): 133-153
- [29] **Przewlocki R, Przewlocka B.** Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001; 429(1-3): 79-91
- [30] **Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK.** *Pharmacology*. 5. Ed. Churchill Livingstone 2003; 574-579
- [31] **Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ.** Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci*. 1995; 18(1): 22-29
- [32] **Dhawan BN, Cesselin F, Raghurir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghese PS, Hamon M.** International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev*. 1996; 48(4): 567-592
- [33] **Connor M, Christie MD.** Opioid receptor signalling mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999; 26(7): 493-499
- [34] **Bovill JG, Howie MB.** *Clinical pharmacology for anaesthetists*. 2. Ed. Harcourt Publishers 1999; 90-93
- [35] **Preparatomtaler (SPC).** Morfin (tablett) Nycomed Pharma AS [Available from: <http://legemiddelverket.no> (July 2008)]
- [36] **Bodelsson M, Lundberg D, Roth B, Werner M.** *Anestesiologi*. 2. Ed. Studentlitteratur 2005: 99-104
- [37] **Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell.**[Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no> (February 2009)]
- [38] **Stanski DR, Greenblatt DJ, Lowenstein E.** Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. *Clin Pharmacol Ther*. 1978; 24(1): 52-59
- [39] **Yoshimura H, Ida S, Oguri K, Tsukamoto H.** Biochemical basis for analgesic activity of morphine-6-glucuronide. I. Penetration of morphine-6-glucuronide in the brain of rats. *Biochem Pharmacol*. 1973; 22(12): 1423-1430
- [40] **Shimomura K, Kamata O, Ueki S, Ida S, Oguri K.** Analgesic effect of morphine glucuronides. *Tohoku J Exp Med*. 1971; 105(1): 45-52
- [41] **Olsen GD.** Morphine binding to human plasma proteins. *Clin Pharmacol Ther*. 1975; 17(1): 31-35
- [42] **Hasselström J, Säwe J.** Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clin Pharmacokinet*. 1993; 24(4): 344-354

- [43] **Lötsch J, Stockmann A, Kobal G, Brune K, Waibel R, Schmidt N, Geisslinger G.** Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides after intravenous infusion of morphine and morphine-6-glucuronide in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60(3): 316-325
- [44] **Spigset O.** Use of drugs in reduced liver function. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2005; 125 (19): 2645-2646
- [45] **Säwe J.** High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical and pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet.* 1986; 11(2): 87-106
- [46] **Löser SV, Meyer J, Freudenthaler S, Sattler M, Desel C, Meineke I, Gundert-Remy U.** Morphine-6-O-beta-D-glucuronide but not morphine-3-O-beta-D-glucuronide binds to mu-,delta-and kappa-specific opioid binding sites in cerebral membranes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1996; 354(2): 192-197
- [47] **Frances B, Gout R, Monsarrat B, Cros J, Zajac JM.** Further evidence that morphine-6 beta-glucuronide is a more potent opioid agonist than morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992; 262(1): 25-31
- [48] **Osborne R, Thompson P, Joel S, Trew D, Patel N, Slevin M.** The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Br J Clin Pharmacol.* 1992; 34(2): 130-138
- [49] **Skarke C, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G, Lötsch J.** Analgesic effects of morphine and morphine-6-glucuronide in a transcutaneous electrical pain model in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 73(1): 107-121
- [50] **Coller JK, Christrup LL, Somogyi AA.** Role of active metabolites in the use of opioids. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65(2): 121-139
- [51] **Mignat C, Wille U, Ziegler A.** Affinity profiles of morphine, codeine, dihydrocodeine and their glucuronides at opioid receptor subtypes. *Life Sci.* 1995; 56(10): 793-799
- [52] **Faura CC, Olaso MJ, Garcia Cabanes C, Horga JF.** Lack of morphine-6-glucuronide antinociception after morphine treatment. Is morphine-3-glucuronide involved? *Pain.* 1996; 65(1): 25-30
- [53] **Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM.** Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain.* 2004; 8(5): 397-411
- [54] **Berkley KJ.** Sex differences in pain. *Behav Brain Sci.* 1997; 20(3): 371-380
- [55] **Fillingim RB, Ness TJ.** Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000; 24(4): 485-501

- [56] **Bingefors K, Isacson D.** Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain – a gender perspective. *Eur J Pain.* 2004; 8(5): 435-450
- [57] **Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB.** Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain.* 1998; 74(2-3): 181-187
- [58] **Isacson D, Bingefors K.** Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2002; 26: 5-15
- [59] **Dahan A, Kest B, Waxman AR, Sarton E.** Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. *Anesth Analg.* 2008; 107(1): 83-95
- [60] **Mogil JS.** Animal models of pain: progress and challenges. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10(4): 283-294
- [61] **Hurley RW, Adams MC.** Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. *Anesth Analg.* 2008; 107(1): 309-317
- [62] **Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, Gold MS, Holdcroft A, Lautenbacher S, Mayer EA, Mogil JS, Murphy AZ, Traub RJ.** Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain.* 2007; 132(1): 26-45
- [63] **Unruh AM.** Gender variations in clinical pain experience. *Pain.* 1996; 65(2-3): 123-167
- [64] **LeResche L, Mancl L, Sherman J, Gandara B, Dworkin SF.** Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain.* 2003; 106(3): 253-261
- [65] **LeResche L, Mancl LA, Drangsholt MT, Saunders K, Von Korff M.** Relationship of pain and symptoms to pubertal development in adolescents. *Pain.* 2005; 118(1-2): 201-209
- [66] **Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, Nappi G.** Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia.* 2003; 23(3): 197-205
- [67] **Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR.** Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas.* 1993; 17(1): 31-37
- [68] **Cogan R, Spinnato JA.** Pain and discomfort thresholds in late pregnancy. *Pain.* 1986; 27(1): 63-68

- [69] **Boyle CA, Berkowitz GS, Kelsey JL.** Epidemiology of premenstrual symptoms. *Am J Public Health.* 1987; 77(3): 349-350
- [70] **Huerta-Franco MR, Malacara JM.** Association of physical and emotional symptoms with the menstrual cycle and life-style. *J Reprod Med.* 1993; 38(6): 448-454
- [71] **Silberstein SD, Merriam GR.** Sex hormones and headache. *J Pain Symptom Manage.* 1993; 8(2): 98-114
- [72] **Silberstein SD, Merriam GR.** Physiology of the menstrual cycle. *Cephalalgia* 2000; 20(3): 148-154
- [73] **Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS, Light KC, Harris MB, Sheps DS, Mason GA.** Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle. *Psychosom Med.* 1997; 59(5): 512-520
- [74] **Pfleeger M, Straneva PA, Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS.** Menstrual cycle, blood pressure and ischemic pain sensitivity in women: a preliminary investigation. *Int J Psychophysiol.* 1997; 27(2): 161-166
- [75] **Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, de Bigontina P, Vecchiet L.** Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in nondysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. *Pain.* 1997; 71(2): 187-197
- [76] **Hapiduo EG, Rollman GB.** Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain* 1998; 77(2): 151-161
- [77] **Amodei N, Nelson Gray RO.** Reactions of dysmenorrheic and nondysmenorrheic women to experimentally induced pain throughout menstrual cycle. *J Behav Med.* 1989; 12(4): 373-385
- [78] **Veith JL, Anderson J, Slade SA, Thompson P, Laugel GR, Getzlaf S.** Plasma beta-endorphin, pain thresholds and anxiety levels across the human menstrual cycle. *Physiol Behav.* 1984; 32(1): 31-34
- [79] **Sherman JJ, LeResche L.** Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 291(2): 245-256
- [80] **Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L.** Forskelle i smerteperception hos mænd og kvinder. *Ugeskr Læger.* 2007; 169(25): 2425-2427
- [81] **LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF.** Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain.* 1997; 69(1-2): 153-160

- [82] **Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ.** Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT study. *Neurology*. 2006; 66(3): 349-353
- [83] **Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ.** Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol*. 2007; 14(1): 73-78
- [84] **Filligim RB, Edwards RR.** The association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women. *Pain*. 2001; 92(1-2): 229-234
- [85] **Wiesenfeld-Hallin Z.** Sex differences in pain perception. *Gend Med*. 2005; 2(3): 137-145
- [86] **Cook CD, Barrett AC, Roach EL, Bowman JR, Picker MJ.** Sex-related differences in the antinociceptive effects of opioids: importance of rat genotype, nociceptive stimulus intensity, and efficacy at the μ opioid receptor. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000; 150(4): 430-442
- [87] **Kepler KL, Standifer KM, Paul D, Kest B, Pasternak GW, Bodnar RJ.** Gender effects and central opioid analgesia. *Pain*. 1991; 45(1): 87-94
- [88] **Cicero TJ, Nock B, Meyer ER.** Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 279(2): 767-773
- [89] **Filligim RB, Gear RW.** Sex differences in opioid analgesia; clinical and experimental findings. *Eur J Pain*. 2004; 8(5): 413-425
- [90] **Chia YY, Chow LH, Hung CC, Liu K, Ger LP, Wang PN.** Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2298 Chinese patients. *Can J Anaesth*. 2002; 49(3): 249-255
- [91] **Cepeda MS, Carr DB.** Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg*. 2003; 97(5): 1464-1468
- [92] **Sarton E, Olofsen E, Romberg R, den Hartigh J, Kest B, Nieuwenhuijs D, Burm A, Teppema L, Dahan A.** Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2000; 93(5): 1245-1254
- [93] **Filligim RB, Ness TJ, Glover TL, Campbell CM, Hastie BA, Price DD, Staud R.** Morphine responses and experimental pain: sex differences in side effects and cardiovascular responses but not analgesia. *J Pain*. 2005; 6(2): 116-124
- [94] **Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL.** Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender and race. *Clin*

- Pharmacol Ther. 2003; 74(2): 102-112
- [95] **Sarton E, Teppema L, Dahan A.** Sex differences in morphine-induced ventilatory depression reside within the peripheral chemoreflex loop. *Anesthesiology*. 1999; 90(5): 1329-1338
- [96] **Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK.** Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci*. 2006; 26(21): 5777-5785
- [97] **Amandusson A, Blomqvist A.** Estrogen receptors can regulate pain sensitivity. Possible explanation of certain chronic pain conditions. *Lakartidningen*. 2001; 98(15): 1774-1778
- [98] **Laruelle M.** Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000; 20(3): 423-451
- [99] **Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS.** μ -opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J Neurosci*. 2002; 22(12): 5100-5107
- [100] **Zubieta JK, Smith YR, Bueller Ja, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS.** Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*. 2001; 293(5528): 311-315
- [101] **Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ.** Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(6): 842-848
- [102] **Dondi D, Limonta P, Maggi R, Piva F.** Effects of ovarian hormones on brain opioid binding sites in castrated female rats. *Am J Physiol*. 1992; 263(3 Pt 1): 507-511
- [103] **Eckersell CB, Popper P, Micevych PE.** Estrogen-induced alteration of μ -opioid receptor immunoreactivity in the medial preoptic nucleus and medial amygdala. *J Neurosci*. 1998; 18(10): 3967-3976
- [104] **Sinchak K, Micevych PE.** Progesterone blockade of estrogen activation of μ -opioid receptors regulates reproductive behavior. *J Neurosci*. 2001; 21(15): 5723-5729
- [105] **Sinchak K, Eckersell C, Quezada V, Norell A, Micevych P.** Preproenkephalin mRNA levels are regulated by acute stress and estrogen stimulation. *Physio Behav*. 2000; 69(4-5): 425-432
- [106] **Amandusson A, Hallbeck M, Hallbeck AL, Hermanson O, Blomqvist A.** Estrogen-induced alterations of spinal cord enkephalin gene expression. *Pain*. 1999; 83(2): 243-248

-
- [107] **Cicero TJ, Nock B, Meyer ER.** Sex-related differences in morphine`s antinociceptive activity: relationship to serum and brain morphine concentrations. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 282(2): 939-944
- [108] **Hammer RP Jr.** The sexually dimorphic region of the preoptic area in rats contains denser opiate receptor binding sites in females. *Brain Res.* 1984; 308(1): 172-176
- [109] **Hammer RP Jr.** The sex hormone-dependent development of opiate receptors in the rat medial preoptic area. *Brain Res.* 1985; 360(1-2): 65-74
- [110] **Loyd DR, Murphy AZ.** Sex differences in the anatomical and functional organization of the periaqueductal gray-rostral ventromedial medullary pathway in the rat: a potential circuit mediating the sexually dimorphic actions of morphine. *J Comp Neurol.* 2006; 496(5): 723-738
- [111] **Stoffel EC, Ulibarri CM, Craft RM.** Gonadal steroid hormone modulation of nociception, morphine antinociception and reproductive indices in male and female rats. *Pain.* 2003; 103(3): 285-302
- [112] **Ali BH, Sharif SI, Elkardi A.** Sex differences and the effect of gonadectomy on morphine-induced antinociception and dependence in rats and mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995; 22(5): 342-344
- [113] **Islam AK, Cooper ML, Bodnar RJ.** Interactions among aging, gender, and gonadectomy effects upon morphine antinociception in rats. *Physiol Behav.* 1993; 54(1): 45-53
- [114] **Kepler K, Kest B, Kiefel JM, Cooper MC, Bodnar RJ.** Roles of gender, gonadectomy and estrous phase in the analgesic effects of intracerebroventricular morphine in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1989; 34(1): 119-127
- [115] **Ryan SM, Maier SF.** The estrous cycle and estrogen modulate stress-induced analgesia. *Behav Neurosci.* 1988; 102(3): 371-380
- [116] **Martinez-Gomez M, Cruz Y, Salas M, Hudson R, Pacheco P.** Assessing pain threshold in the rat: changes with estrus and time of day. *Physiol Behav.* 1994; 55(4): 651-657
- [117] **Smith YR, Zubieta JK, del Carmen MG, Dannals RF, Ravert HT, Zacur HA, Frost JJ.** Brain opioid receptor measurements by positron emission tomography in normal cycling women: relationship to luteinizing hormone pulsatility and gonadal steroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(12): 4498-4505

-
- [118] **Cicero TJ, Nock B, O`Connor L, Meyer ER.** Role of steroids in sex differences in morphine-induced analgesia: activational and organizational effects. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 300(2): 695-701
- [119] **Waldenström U, Bergman V, Vasell G.** The complexity of labor pain: experiences of 278 women. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1996; 17(4): 215-228
- [120] **Hagtvedt ML, Eri TS.** Should labor pain be "treated"? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008; 128(3): 338
- [121] **Lundgren I, Dahlberg K.** Women`s experience of pain during childbirth. *Midwifery.* 1998; 14(2): 105-110
- [122] **Niven CA, Murphy-Black T.** Memory for labor pain: a review of the literature. *Birth.* 2000; 27(4): 244-253
- [123] **Sheiner E, Sheiner EK, Shoham-Vardi I.** The relationship between parity and labor pain. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998; 63(3): 287-288
- [124] **Melzack R, Taenzer P, Feldman P, Kinch RA.** Labour is still painful after prepared childbirth training. *Can Med Assoc J.* 1981; 125(4): 357-363
- [125] **Melzack R, Kinch R, Dobkin P, Lebrun M, Taenzer P.** Severity of labor pain: influence of physical as well as psychologic variables. *Can Med Assoc J.* 1984; 130(5): 579-584
- [126] **Laursen M, Hedegaard M, Johansen C.** Fear of childbirth: predictors and temporal changes among nulliparous women in the Danish National Birth Cohort. *BJOG.* 2008; 115(3): 354-360
- [127] **Kangas-Saarela T, Kangas-Kärki K.** Pain and pain relief in labour: parturients` experiences. *Int J Obstet Anesth.* 1994; 3(2): 67-74
- [128] **Perkins FM, Kehlet H.** Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology.* 2000; 93(4): 1123-1133
- [129] **Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ.** Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006; 367(9522): 1618-1625
- [130] **Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand`homme P, Landau R, Houle TT.** Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain.* 2008; 140(1): 87-94
- [131] **Wu CL, Naqibuddin M, Rowlingson AJ, Lietman SA, Jermyn RM, Fleisher LA.** The effect of pain on health-related quality of life in the immediate postoperative period. *Anesth Analg.* 2003; 97(4): 1078-1085

- [132] **Borders N.** After the afterbirth: a critical review of postpartum health relative to method of delivery. *J Midwifery Womens Health*. 2006; 51(4): 242-248
- [133] **Hapidou EG, DeCatanzaro D.** Responsiveness to laboratory pain in women as a function of age and childbirth pain experience. *Pain*. 1992; 48 (2): 177-181
- [134] **Rollman GB.** Signal detection theory pain measures: empirical validation studies and adaptation-level effects. *Pain*. 1979; 6(1): 9-21
- [135] **Niven C, Gijsbers K.** A study of labour pain using the McGill Pain Questionnaire. *Soc Sci Med*. 1984; 19(12): 1347-1351
- [136] **Pedersen-Bjergaard S, Rasmussen KE.** Legemiddelanalyse. Fagbokforlaget 2004; 286-294
- [137] **Ardrey RE.** Liquid chromatography-mass spectrometry: an introduction. John Wiley & Sons Ltd 2003: 7-17
- [138] **Pedersen-Bjergaard S, Rasmussen KE.** Legemiddelanalyse. Fagbokforlaget 2004: 156-161
- [139] **Dass C.** Principles and practice of biological mass spectrometry. John Wiley & Sons, Inc; 2001; 1-7
- [140] **Dass C.** Principles and practice of biological mass spectrometry. John Wiley & Sons, Inc; 2001; 95-104
- [141] **Fox EJ, Twigger S, Allen KR.** Criteria for opiate identification using liquid chromatography linked to tandem mass spectrometry: problems in routine practice. *Ann Clin Biochem*. 2009; 46(1): 50-57
- [142] **PubChem Compound.** [Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5288826> (February 2008)
- [143] **Wieling J.** LC-MS-MS experiences with internal standards. *Chromatographia*. 2002; 55(1): 107-113
- [144] **Dadgar D, Burnett PE, Gerry Choc M, Gallicano K, Hooper JW.** Application issues in bioanalytical method validation, sample analysis and data reporting. *J Pharm Biomed Anal*. 1995; 13(2): 89-97
- [145] **Shah VP, Midha KK, Dighe S, McGilveray IJ, Skelly JP, Yacobi A, Layloff T, Viswanathan CT, Cook CE, McDowall RD, Pittman KA, Spector S.** Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *Pharm Res*. 1992; 9(4): 588-592

- [146] **Williamson A, Hoggart B.** Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs.* 2005; 14(7): 798-804
- [147] **Owen H, Plummer JL, Armstrong I, Mather LE, Cousins MJ.** Variables of patient controlled analgesia. 1. Bolus size. *Anaesthesia.* 1989; 44(1): 7-10
- [148] **Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS.** When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain.* 1995; 61(2): 277-284
- [149] **Chow E, Doyle M, Li K, Bradley N, Harris K, Hrubby G, Sinclair E, Barnes EA, Danjoux C.** Mild, moderate or severe pain categorized by patients with cancer with bone metastases. *J Palliat Med.* 2006; 9(4): 850-854
- [150] **Oma J.** Hvilke faktorer avgjør metodevalget ved hysterektomi på benign indikasjon. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2004; 124(6): 792-794
- [151] **Kalseth B, Backe B.** Hysterektomi i Norge. I: Kalseth B, Røttingen JA, red. *Praksis og kvalitet i sykehus.* Trondheim/Oslo: SINTEF/HELTEF, 2002: 101-32
- [152] **Ottosen C, Lingman G, Ottosen L.** Three methods for hysterectomy: a randomized, prospective study of short term outcome. *BJOG.* 2000; 107(11): 1380-1385
- [153] **Stanley G, Appadu B, Mead M, Rowbotham DJ.** Dose requirements, efficacy and side effects of morphine and pethidine delivered by patient-controlled analgesia after gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 1996; 76(4): 484-486
- [154] **Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM.** Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain.* 2001; 94(2): 149-158
- [155] **Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KGM.** Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain.* 2003; 105(3): 415-423
- [156] **Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Adamatti LC, Bandeira D, Ferreira MB.** Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46(10): 1265-1271
- [157] **Sand O, Sjaastad ØV, Haug E.** *Menneskets fysiologi.* 1. Ed. Gyldendal Norsk Forlag 2002; 535-545
- [158] **McQuay HJ, Carroll D, Faura CC, Gavaghan DJ, Hand CW, Moore RA.** Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration. *Clin Pharmacol Ther.* 1990; 48(3): 236-244

-
- [159] **Klepstad P, Hilton P, Moen J, Kaasa S, Borchgrevink PC, Zahlse K, Dale O.** Day-to-day variations during clinical drug monitoring of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide serum concentrations in cancer patients. A prospective observational study. *BMC Clin Pharmacol.* 2004; 4:7
- [160] **Dale O, Thoner J, Nilsen T, Tveita T, Borchgrevink PC, Klepstad P.** Serum and cerebrospinal fluid morphine pharmacokinetics after single doses of intravenous and intramuscular morphine after hip replacement surgery. *Eur J Pharmacol.* 2007; 63(9):837-842
- [161] **Faura CC, Collins SL, Moore RA, McQuay HJ.** Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites. *Pain.* 1998; 74(1): 43-53
- [162] **Westerling D, Persson C, Höglund P.** Plasma concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide after intravenous and oral administration to healthy volunteers: relationship to nonanalgesic actions. *Ther Drug Monit.* 1995; 17(3): 287-301
- [163] **Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P, Filshie J.** The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Pharmac.* 1989; 27(4): 499-505
- [164] **Joels CS, Mostafa G, Matthews BD, Kercher KW, Sing RF, Norton HJ, Heniford BT.** Factors affecting intravenous analgesic requirements after colectomy. *J Am Coll Surg.* 2003; 197(5): 780-785
- [165] **Waldenström U, Schytt E.** A longitudinal study of women`s memory of labour pain- from 2 months to 5 years after the birth. *BJOG.* 2009; 116(4): 577-583
- [166] **Christiansen P, Klostergaard KM, Terp MR, Poulsen C, Agger AO, Rasmussen KL.** Long-memory of labor pain. *Ugeskr Laeger.* 2002; 164(42): 4927-4929