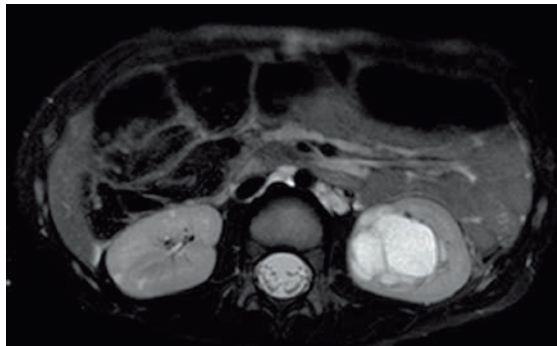



**FIGUR 1**

MR-billede af patienten fra sygehistorie II. Der ses små cyster bilateralt og konglomerat af cyster/cyster med septae på venstre nyre.



Kreatinin-clearance var 125 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>, og blodtrykket var 120/70 mmHg (99%/95%-percentilen). Hos patientens to ældre søskende og forældrene fandt man normale nyrer ved UL-skanning.

På klinisk genetisk afdeling blev en række differentialdiagnoser overvejet. Da patienten ikke havde hudmanifestationer eller sygdom i andre organer, og der var tale om bilateral, men asymmetrisk involvering af nyrerne, blev der iværksat sekventering af *PKD1* og *PKD2*. Ved analysen blev der påvist en ikke tidligere beskrevet *frameshift*-mutation i *PKD1* (c.2386dupT, p. Tyr796Leufs\*2). Diagnosen ADPKD blev således bekræftet. Mutationen blev ikke genfundet ved undersøgelse af blodprøver fra forældrene. Da der var en lille risiko for kønscellemosaicisme hos

en af forældrene, blev det diskuteret med dem, om de to søskende skulle have foretaget en prædiktiv gentest. Familien har indtil videre afstået fra dette (Figur 1).

## DISKUSSION

Vi rapporterer her to sygehistorier, hvor molekylærgenetisk screening af *PKD*-generne har været af afgørende betydning for at stille den korrekte diagnose og estimere patienternes prognose. Endvidere kunne patienternes videre udredning og opfølgning efterfølgende målrettes. Tidligere var sekventering af *PKD1* og *PKD2* så kompliceret, at analyserne sjældent blev gennemført. Nu er sensitiviteten af sekventeringen blevet forbedret. I et nyere studie blev der påvist en sygdomsdisponerende mutation hos 93,8% af de undersøgte familier [3]. Dermed åbnes der nye muligheder for også at bruge analysen diagnostisk hos patienter med et ukarakteristisk sygdomsbillede og patienter uden familieanamnese med ADPKD.

**KORRESPONDANCE:** Maria Rasmussen, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Brendstrupgårdsvej 21C, 8200 Aarhus N. E-mail: marirasm@rm.dk

**ANTAGET:** 24. september 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 27. januar 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Vi takker MR-Centret, Aarhus Universitetshospital, for MR-billede.

## LITTERATUR

1. Reed B, McFann K, Kimberling WJ et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1042-50.
2. Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:205-12.
3. Corneec-Le Gall E, Audrezet MP, Chen JM et al. Type of *PKD1* mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1006-13.

# Genetisk variation kan have betydning for udviklingen af kroniske postoperative smerter

Maja Haunstrup Jeppesen<sup>1</sup> & Ismail Gögenur<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Center for Perioperativ Optimering, Gastroenheden, Herlev Hospital  
2) Kirurgisk Afdeling, Roskilde og Køge Sygehuse

Ugeskr Læger  
2014;176:V06140372

Prævalensen af patienter, som oplever kroniske postoperative smerter efter kirurgi, ligger på 10-50% [1]. Heraf har 2-10% svære smerter med funktionsnedsættelse til følge [1]. Selv ved mindre kirurgiske indgreb som f.eks. hernieoperationer ses der en gennemsnitlig prævalens på 10% mindst et halvt år efter det kirurgiske indgreb [2]. Omfanget af dette kliniske problem blev påvist i en undersøgelse, hvor over 20% af patienterne på britiske smerteklinikker var i behandling for kroniske postoperative smerter [3].

Ikke alle patienter får kroniske postoperative smerter efter kirurgi, og ætiologien er endnu ikke fuldt afklaret. Udviklingen er formentlig forbundet med de nerveskader, der forekommer under det kirurgiske indgreb. I studier har man identificeret forskellige risikofaktorer som f.eks. intensiteten af den akutte postoperative smerte, psykosociale faktorer, type af indgreb samt alder og køn [1].

Generne har betydning for forskelle i smerteperception imellem mennesker [1]. Man har således i stu-

dier fundet, at forskellige genetiske polymorfismer er associeret med varierende analgetikaforbrug efter forskellige typer af kirurgi [4, 5]. Derudover er der påvist en association mellem flere kroniske smertesyndromer og forskellige genetiske polymorfismer [6]. Den genetiske profils betydning for udviklingen af kroniske postoperative smerter er undersøgt i præliminære studier. Flere forskellige genetiske polymorfismer er blevet undersøgt, og i denne artikel giver vi en oversigt over den eksisterende litteratur inden for emnet.

## GENER MED BETYDNING FOR KRONISKE POSTOPERATIVE SMERTER

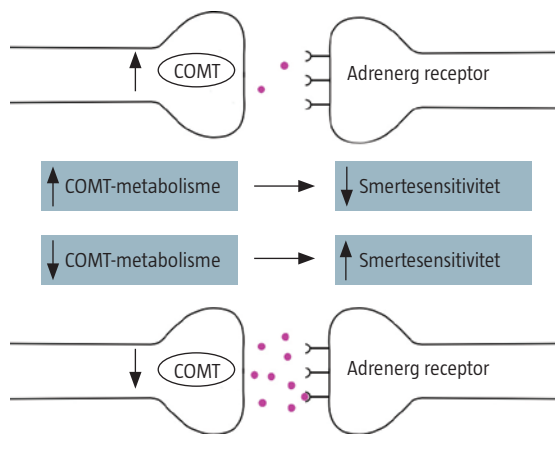
### COMT

COMT er et af de mest undersøgte gener i forhold til eksperimentel smerteperception. COMT koder for catechol-O-metyltransferase (COMT)-enzymet, som er et intracellulært enzym placeret i det postsynaptiske neuron. Enzymet er centralt i metabolismen af katekolaminer som f.eks. dopamin, norepinefrin og epinefrin [7]. Specifikke enkelt nukleotidpolymorfismer (SNP) i COMT er associeret med forskellige kroniske smertetilstande, eksperimentel smerteperception samt opioiders virkning og bivirkning [7, 8]. En ikke-synonym polymorfisme i dette gen (val158met) medfører variationer i COMT's metaboliseringshastighed, og studier har vist, at personer, der er homozygote for val158, har 3-4 gange øget COMT-aktivitet i forhold til personer, der er homozygote for met158 [8]. Man mener, at den lavere enzymatiske aktivitet medfører lavere metabolisme, hvilket giver øget smerteperception (**Figur 1**).

Der er primært fokuseret på akutte postoperative smerter og eksperimentelle smertemodeller i litteraturen. Således omhandler kun få studier kroniske postoperative smerter, og i disse er forbedringer i smertescorer ofte det primære effektmål (**Tabel 1**). Vi har fundet fire studier, der omhandler associationen mellem COMT og kroniske postoperative smerter [9-12]. Resultaterne i de fire studier er ikke enslydende. Der ses dog en tendens til, at val158met-polymorfien har betydning for udviklingen af kroniske smerter hos kvinder, der har fået foretaget en mastektomi pga. brystkræft. Derudover blev der påvist en større forbedring i scoren på en visuel analog skala (VAS) efter operation hos patienter med kroniske lænderyg-smerter, hvis de var heterozygote for val158met-polymorfien. Resultaterne er dog ikke lig de tendenser, man har observeret ved de eksperimentelle studier, idet den største forbedring sås hos val158met-heterozygote patienter. *Omair et al* [12] fandt en signifikant sammenhæng mellem forbedring i VAS-scoren efter operationen hos en kohorte af patienter, der gennemgik rygooperationer, og val-

FIGUR 1

Model over sammenhængen mellem catechol-O-metyltransferases (COMT) metabolisme og smertesensitivitet. De lilla prikker er katekolaminer i synapsespalten.



158met- samt rs4633-polymorfismen. Denne sammenhæng kunne dog ikke eftervises i et andet studie med samme patientkategori [11].

### GCH1

GTP-cyclohydrolase 1 (GCH1)-enzymet er et begrænsende skridt i syntesen af katekolaminer, serotonin og nitrogenmonoxid. Enzymet anses for at være essentielt for den neuropatiske og inflammatoriske smertelivitet [13].

I rotteforsøg har man fundet, at GCH1 opreguleres efter nerveskade, hvorved syntesen af dets substrater steg [14]. I samme studie identificeredes en smertebeskyttende haplotype hos både rotter og mennesker ved måling af eksperimentel smertesensitivitet. Der blev ligeledes vist en signifikant association mellem denne haplotype og kroniske bensmerter hos patienter et år efter lumbal diskektomi (**Tabel 2**). Disse resultater blev dog ikke eftervist hos patienter, der var opereret for kroniske lænderyg-smerter eller hos kvinder, der havde brystkræft og fik foretaget en mastektomi [9, 15]. *Kim et al* [15] fandt dog en større forbedring i en standardiseret score for rygrelateret mobilitet Oswestry Disability Index score hos patienter, der var opereret for kroniske lænderyg-smerter, med den smertebeskyttende haplotype. I samme studie blev der også identificeret en signifikant association mellem en anden SNP og forbedring af lænderyg-smerter et år efter operation.

### OPRM1

OPRM1 koder for -opoidreceptoren. En hyppig SNP i dette gen er A118G-polymorfismen, som fører til en



TABEL 1

Kroniske postoperative smerter og catechol-O-methyltransferase (COMT).

Reference	Operationstype	n	Tidsinterval ml. operation og KPS-vurdering	Resultater
Hickey <i>et al</i> , 2011 [9]	Mastektomi	42	3-84 mdr.	Tendens til sammenhæng ml. val158met-polymorfien (rs4680) og kroniske postoperative smerter (p = 0,06)
Kolesnikov <i>et al</i> , 2013 [10]	Nedre abdominal kirurgi	102	3 mdr.	Ingen sammenhæng ml. COMT og kroniske postoperative smerter
Dai <i>et al</i> , 2010 [11]	Rygkirurgi (degenerativ lumbal diskus)	69	12 mdr.	Tendens til nedsat VAS efter operation hos SNP-rs4633 T-allel-homozygote Signifikant bedring i ODI-score (p = 0,03)
Omair <i>et al</i> , 2012 [12]	Rygkirurgi (degenerativ lumbal diskus)	60	7-11 år	Signifikant sammenhæng ml. rs4633- og val158met-polymorfien (rs4680) og forbedring i VAS efter operationen (p = 0,04 og p = 0,05) Størst forbedring ses hos de heterozygote Ingen signifikant association med ODI-scoren

KPS = kroniske postoperative smerter; ODI = Oswestry Disability Index (til vurdering af graden af funktionsnedsættelse hos patienter med lænde-ryg-smerter); SNP = enkelt nukleotidpolymorfisme; VAS = visuel analog skala.



TABEL 2

Kroniske postoperative smerter og GCH1.

Reference	Operationstype	n	Tidsinterval ml. operation og KPS-vurdering, mdr.	Resultater
Tegeder <i>et al</i> , 2006 [14]	Rygkirurgi (degenerativ lumbal diskus)	168	12	Signifikant sammenhæng ml. den smertebeskyttende haplotype og færre bensmerter (p = 0,009)
Hickey <i>et al</i> , 2011 [9]	Mastektomi	42	3-84	Ingen sammenhæng ml. den smertebeskyttende haplotype og kroniske postoperative smerter
Kim <i>et al</i> , 2010 [15]	Rygkirurgi (degenerativ lumbal diskus)	69	12	Signifikant sammenhæng ml. den smertebeskyttende haplotype og forbedring i ODI-scoren (p = 0,004) T-allelen af rs998259 var signifikant associeret med forbedring i ODI- og NRS-scoren (p = 0,030 og p = 0,033)

GCH = guanositrifosfatcyklohydrolase; KPS = kronisk postoperativ smerte; NRS = *numerical rating scale*; ODI = Oswestry Disability Index (til vurdering af graden af funktionsnedsættelse hos patienter med lænde-ryg-smerter);

aminsyreændring i proteinet. I nogle studier har man fundet, at denne polymorfisme har betydning for den kliniske smerteintensitet, det postoperative opioidforbrug og bivirkninger [5]. I en metaanalyse blev der fundet en signifikant sammenhæng mellem GG-homozygote patienter og opioidforbrug samt bivirkninger (kvalme/opkastninger) [16]. Dog er disse analyser stærkt præget af publikationsbias, og de bygger på et svagt statistisk grundlag.

På nuværende tidspunkt har man kun i få studier undersøgt sammenhængen imellem kroniske postoperative smerter og *OPRM1*. Hos patienter, der er opereret i nedre abdomen, kunne der ikke påvises en signifikant sammenhæng mellem incidensen af kroniske postoperative smerter og A118G-polymorfismen [10]. Dog havde patienterne med kroniske postope-

rativ smerter større smerteintensitet, hvis de var GG-homozygote eller AG-heterozygote, end hvis de var AA-homozygote. Det er således stadig uvist, om *OPRM1* har betydning for udviklingen af kroniske postoperative smerter.

#### KCNS1

*KCNS1* koder for en modulatorisk *subunit* af Kv9.1-kaliumkanalen. Ved perifer nerveskade ses der en stor nedregulering af Kv9.1, hvilket medfører neuronal spontan og provokeret hypereksitabilitet i myelinerede nervefibre. Dette er blevet koblet til udviklingen af neuropatisk smerte hos rotter [17].

I et større britisk studie med fem kohorter med nerveskader blev der påvist en signifikant association mellem en SNP (rs734784) og risikoen for øget kro-



TABEL 3

Operationstype eller årsag til kronisk smerte	n	Tidsinterval ml. operation og KPS-vurdering	Resultater
Rygoperation	151	12 mdr.	Valinallelen af rs734784 var signifikant associeret med øget smerte sammenlignet med isoleucinallelen ( $p = 0,003$ ) Samme tendens ses hos den nærtliggende synonyme SNP, rs13043825 ( $p = 0,03$ ) Proportionen af personer, som angiver forbedring i smertescoren 1 år efter operationen, var 90% hos dem uden valinallelen og 73% hos de homozygote for valinallelen ( $p = 0,003$ )
Amputation	199	1-35 år	Valinallelen af rs734784 var signifikant associeret med både øgede fantomsmerter ( $p = 0,00012$ ) og stumpmerter ( $p = 0,0033$ ), sammenlignet med isoleucinallelen Der var ingen signifikant sammenhæng ml. smerter og SNP-rs13043825
Amputation	100	Ikke angivet	Personer med valinallelen af rs734784 havde signifikant stærkere fantomsmerter end personer med isoleucinallelen ( $p = 0,01$ ) 56% af personerne uden valinallelen rapporterede om fantomsmerter, mens 78% af de homozygote for valinallelen rapporterede om fantomsmerter
Mastektomi eller lumpektomi	529	> 12 mdr.	Ingen signifikant forskel i smerter efter brystcancerkirurgi hos grupper med eller uden valinallelen af rs734784 ( $p = 0,74$ )

KPS = kroniske postoperative smerter; SNP = enkelt nukleotidpolymorfisme.

Resultater for de fire kohorter i [18], som havde gennemgået kirurgi.

nisk smerteintensitet (Tabel 3) [18]. Fire af disse kohorter var postoperative, og der blev fundet en signifikant association i tre af dem. Risikoen for øget smerteintensitet var højest hos de valinhomozygote og lavest hos de isoleucin-homozygote patienter. F.eks. havde patienter, der var valinhomozygote, over to gange større risiko for ikke at opnå smertelindring et år efter rygoperation end isoleucin-homozygote patienter [18].

### SCN9A

SCN9A koder for en spændingsafhængig natriumkanal ( $Na_v1.7$ ), som primært er placeret i smertefibre i rygmarven og sympatiske ganglionneuroner. Denne kanal er central i smerteperceptionen. Mutationer i genet kan føre til kroniske smertesyndromer med stærkt øget smertesensitivitet, men også smerteinsensibilitet. SCN9A's centrale rolle i smertefysiologien er blevet belyst i musestudier, hvor knockout af genet førte til komplet smerteinsensibilitet [19].

Der foreligger kun ét studie, hvor man har undersøgt patienter med kroniske postoperative smerter. Reimann *et al* [20] har hos fem kohorter med forskellige kroniske smerter fundet en signifikant association mellem øget smerteintensitet og A-allelen af en nonsynonym SNP (rs6746030). To af disse kohorter led af kroniske postoperative smerter (Tabel 4). En analyse af alle fem kohorter viste en signifikant association mellem A-allelen og øget smerteintensitet ( $p = 0,001$ ). I de to postoperative kohorter blev der kun fundet en signifikant association hos de amputerede patienter, men ikke hos patienter, som fik foretaget en rygoperation.

### DISKUSSION

Der er på nuværende tidspunkt ingen klar association mellem genetiske polymorfismer og udviklingen af kroniske postoperative smerter. I nogle studier ses der positive associationer, men resultaterne kan ikke altid eftervises i andre studier. Et gennemgående problem er ofte populationernes størrelse, idet nogle polymorfismer forekommer relativt sjældent. Derfor vil større populationer være nødvendige, for at man kan bestemme, om der er en sammenhæng.

Selve udviklingen fra akutte postoperative smerter til kroniske postoperative smerter er endnu ikke klarlagt [21, 22]. Man ved, at der sker nogle neurobiologiske forandringer efter kirurgi, men det er uvist, hvorfor der hos nogle patienter udvikles kroniske postoperative smerter, men ikke hos andre. Udviklingen er med stor sandsynlighed multifakto-



TABEL 4

Resultater for de to kohorter i [20], som havde gennemgået kirugi.

Operationstype eller årsag til kronisk smerte	n	Tidsinterval ml. operation og KPS-vurdering	Resultater
Amputation	100	Ikke angivet	SNP-rs6746030 var associeret med fantomsmerter ( $p = 0,011$ ) A-allelen blev identificeret som en signifikant risikoallel ift. fantomsmerter
Rygoperation	179	12 mdr.	A-allelen af SNP-rs6746030 var associeret med lumbale rodsmarter ( $p = 0,088$ )

KPS = kroniske postoperative smerter; SNP = enkelt nukleotidpolymorfisme.



## FAKTABOKS

10-50% lider af kroniske postoperative smerter efter kirurgiske indgreb.

En genetisk polymorfisme er en variation på et enkelt nukleotid i DNA'et. Det forkortes SNP (enkelt nukleotidpolymorfisme).

En SNP kan føre til en substitution af en aminosyre i proteinet, og det kaldes derved en nonsynonym mutation.

Det er endnu uvist, om genetiske polymorfismer har betydning for udviklingen af kroniske postoperative smerter.

riel, og kan muligvis ikke kun forklares ved en enkelt genetiske polymorfisme.

Forskning i genernes betydning for smertefysiologien er en vigtig faktor i afklaringen af, hvorfor nogle patienter får kroniske smerter efter kirurgi. Denne viden vil også kunne bruges til udviklingen af genterapi, og nogle af de ovenstående genvarianter kan i fremtiden være mulige mål for individualiseret smertebehandling. Valinrisikoallelen af *KCNS1* er for eksempel interessant, da den havde en høj prævalens i studiepopulationen hos *Costigan et al* [18]. 18-22% af deltagerne var homozygot og 50% var heterozygot. Fremtidige analgetika med denne polymorfisme som mål vil derved ramme bredt og har potentiale for at virke analgetisk på en betragtelig subpopulation af patienter. Derudover er *SCN9A* særlig interessant som muligt mål for smertebehandling, da blokering af genet ikke har de store bivirkninger. Dette ses hos patienter, hvor en mutation i dette gen medfører kognitiv smerteinsensibilitet. Patienterne er karakteriseret ved, at de har bevaret følesans og ellers fungerer normalt. De kan blot ikke føle smerte og lider ofte af nedsat eller helt manglende lugtesans. Virusmedieret genterapi eller såkaldt *small molecule blocker*-behandling har potentiale til at kunne være centrale i fremtidens behandling af patienter med kroniske smerter [19].

Sammenhængen mellem genetiske polymorfismer og kroniske postoperative smerter er som sagt endnu ikke afklaret. Man må regne det for usandsynligt, at en enkelt genetisk polymorfisme egenhændigt skulle være årsag til, at en patient får kroniske postoperative smerter. Dette ses f.eks. hos *Costigan et al* [18], hvor kun få procent af variationen i smerteoplevelsen kan forklares ved den undersøgte polymorfisme. Man må forvente, at der er et samspil mellem generne. Dette ses f.eks. i et studie af *Kolesnikov et al*, hvor de fandt, at patienter, som havde både en specifik *COMT*- og *OPRM1*-polymorfisme, havde et lavere morfinbehov og færre bivirkninger i de to første døgn efter operation [23]. I fremtidens studier vil man formentlig fokusere mere på såkaldte *genome-*

*wide association studies*, hvor man kan undersøge årsagen til kroniske postoperative smerter ud fra et multigenetisk udgangspunkt.

Det er en interessant tanke, at hvis man i fremtiden finder signifikante associationer mellem genetiske profiler og kroniske postoperative smerter, vil man kunne identificere, om en patient er i risiko inden det kirurgiske indgreb. Man vil derved formentlig kunne forebygge udviklingen af kroniske smerter efter kirurgi hos nogle patienter.

**KORRESPONDANCE:** *Maja Haunstrup Jeppesen*, Gastroenheden, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: [maja.haunstrup.jeppesen@regionh.dk](mailto:maja.haunstrup.jeppesen@regionh.dk)

**ANTAGET:** 3. september 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 17. november 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [Ugeskriftet.dk](http://Ugeskriftet.dk)

## LITTERATUR

- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25.
- Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 2005;95:69-76.
- Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain* 1998;76:167-71.
- Cohen M, Sadhasivam S, Vinks AA. Pharmacogenetics in perioperative medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25:419-27.
- Frydshou A, Hansen E, Gøgenur I. Genetisk polymorfisme har betydning for opioiders smertestillende effekt efter kirurgi. *Ugeskr Læger* 2013;175:725-8.
- Mogil JS. Pain genetics: past, present and future. *Trends Genet* 2012;28:258-66.
- Andersen S, Skorpen F. Variation in the *COMT* gene: implications for pain perception and pain treatment. *Pharmacogenomics* 2009;10:669-84.
- Belfer I, Segall S. *COMT* genetic variants and pain. *Drugs Today (Barc)* 2011;47:457-67.
- Hickey OT, Nugent NF, Burke SM et al. Persistent pain after mastectomy with reconstruction. *J Clin Anesth* 2011;23:482-8.
- Kolesnikov Y, Gabovits B, Levin A et al. Chronic pain after lower abdominal surgery: do catechol-O-methyl transferase/opioid receptor  $\mu$ -1 polymorphisms contribute? *Mol Pain* 2013;9:19.
- Dai F, Belfer I, Schwartz CE et al. Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease. *Spine J* 2010;10:949-57.
- Omar A, Lie BA, Reikeras O et al. Genetic contribution of catechol-O-methyltransferase variants in treatment outcome of low back pain: a prospective genetic association study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:76.
- Costigan M, Latremoliere A, Woolf CJ. Analgesia by inhibiting tetrahydrobiopterin synthesis. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:92-9.
- Tegeed I, Costigan M, Griffin RS et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 2006;12:1269-77.
- Kim DH, Dai F, Belfer I et al. Polymorphic variation of the guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 gene predicts outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease. *Spine* 2010;35:1909-14.
- Walter C, Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the *OPRM1* 118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain* 2009;146:270-5.
- Tsantoulas C, Zhu L, Shaifta Y et al. Sensory neuron downregulation of the Kv9.1 potassium channel subunit mediates neuropathic pain following nerve injury. *J Neurosci* 2012;32:17502-13.
- Costigan M, Belfer I, Griffin RS et al. Multiple chronic pain states are associated with a common amino acid-changing allele in *KCNS1*. *Brain* 2010;133:2519-27.
- Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA et al. The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:49-62.
- Reimann F, Cox JJ, Belfer I et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in *SCN9A*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:5148-53.
- Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009;9:723-44.
- Shipton EA. The transition from acute to chronic post surgical pain. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:824-36.
- Kolesnikov Y, Gabovits B, Levin A et al. A. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth Analg* 2011;112:448-53.