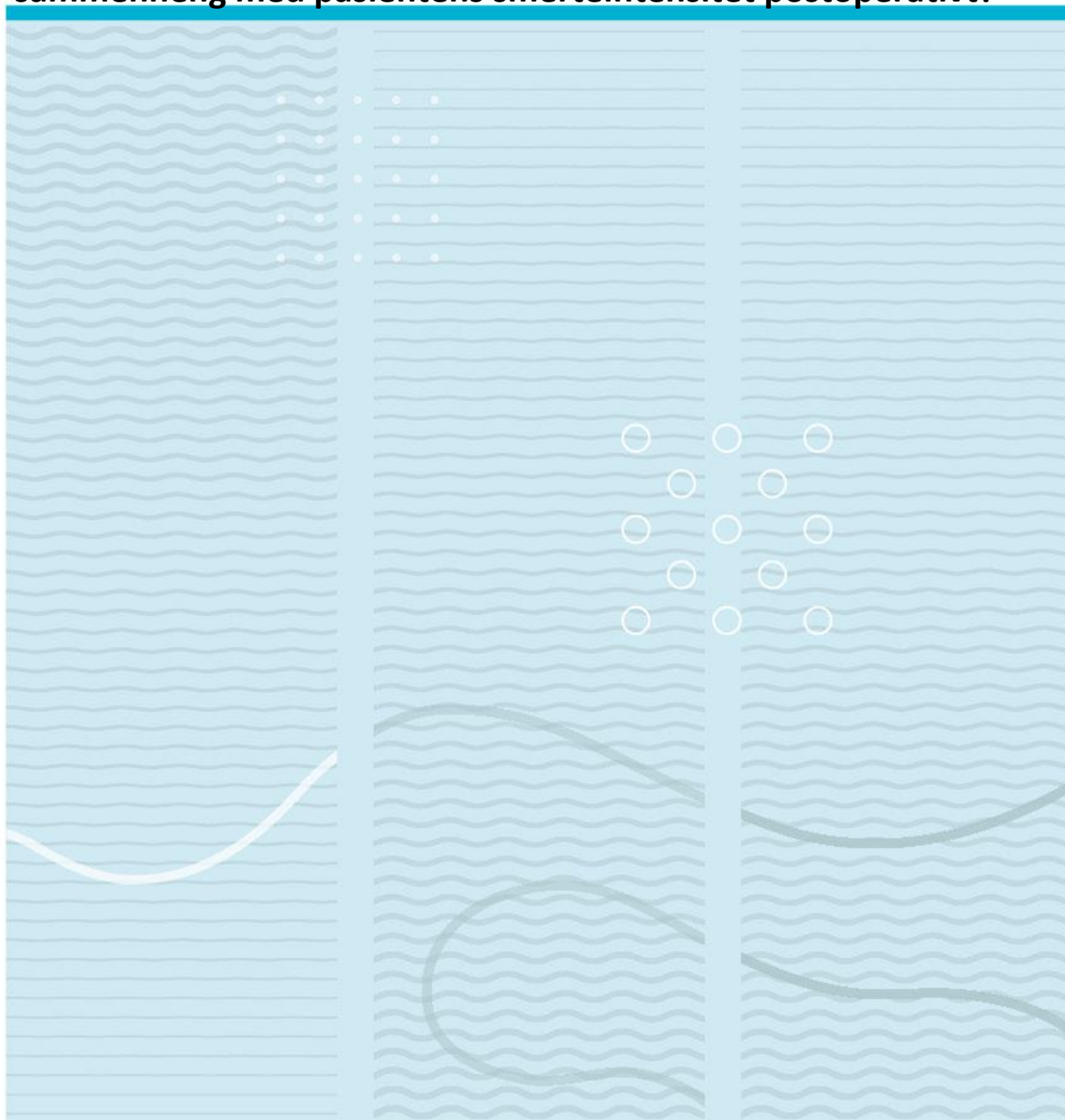


Anton Amalathasan Josephmary

## Har intraoperativ «nociseptive level (NOL)» i intensitet og varighet sammenheng med pasientens smerteintensitet postoperativt?





Universitetet i Sørøst-Norge  
Fakultet for helse- og sosialvitenskap  
Institutt for sykepleie og helsevitenskap  
Postboks 235  
3603 Kongsberg

<http://www.usn.no>

© 2022 Anton Amalathasan Josephmary

Denne avhandlingen representerer 30 studiepoeng



## Sammendrag

**Bakgrunn:** Enkelte pasienter opplever postoperativ smerte etter radiofrekvens-ablasjon av levertumor. For å undersøke om det var noen sammenheng mellom intraoperativ nocisepsjon og postoperative smerter ble det tatt i bruk et overvåkings apparat som skal måle nocisepsjon. Apparatet kalles Pain Monitoring Device (PMD) (Medasense Biometrics Ltd., Ramat Gan, Israel) og bruker Nociseptiv Level (NOL)-indeksen, en indeks avledet av flere parametre som nylig har vist god sensitivitet og spesifisitet, for å oppdage nociseptiv stimuli.

**Metoder:** Data fra 14 pasienter som gjennomgikk radiofrekvens-ablasjon av levertumor under generell anestesi med remifentanyl, propofol, fentanyl og sevofluran ved behov ble inkludert. Postoperativt fikk de hovedsakelig opiater som smertestillende og klonidin og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) ved behov. Etter operasjonen ble smerte evaluert ved hjelp av Numerisk Rang Skala (NRS) smerteskala, fra 0 til 10, ved ankomst, etter en halvtime til en time og ved avreise på postoperativ avdeling.

**Resultater:** Studien viste ingen signifikant korrelasjon mellom intraoperativ NOL > 25 i mer enn 15 minutter og postoperativ smerteskår etter en halvtime til en time etter ankomst på postoperativ avdeling. Det ble imidlertid funnet positiv signifikant korrelasjon mellom intraoperativ NOL > 25 i mer enn 15 minutter og postoperativt opiat forbruk ( $p = 0,63$ ;  $p = 0,02$ ). Det var ingen signifikant korrelasjon mellom tumorbeliggenhet (levertumor som lå kapselnær eller dypt. Ved CT kontrast infusjon oppfatter NOL noen fysiologiske reaksjoner som nocisepsjon, men som nødvendigvis ikke er nocisepsjon.

**Konklusjon:** Det var ingen sammenheng mellom intraoperativ NOL i intensitet og pasientens selvrapporterte smerteintensitet postoperativt hos pasienter som gjennomgikk radiofrekvens-ablasjon av levertumorer. Postoperativt opiatforbruk som kan være en indirekte indikator for smerteintensitet, viste en sammenheng med intraoperativ NOL. Det er behov for mer forskning på NOL og feiltolkning som forekommer ved bruk av NOL apparatet.

**Nøkkelord:** Radiofrekvens-ablasjon, Nociseptiv level (NOL) indeks, Numerisk rang skala (NRS), smerteintensitet, intraoperativ.

## Abstract

**Background:** Some patients experience postoperative pain after radiofrequency ablation of a liver tumor. To investigate whether there was any correlation between intraoperative nociception and postoperative pain, a nociception monitoring device was used. The device is called Pain Monitoring Device (PMD) (Medasense Biometrics Ltd., Ramat Gan, Israel) and uses the Nociceptive Level (NOL) index, and index derived from several parameters that have recently shown good sensitivity and specificity to detect nociceptive stimuli.

**Methods:** Data from 14 patients who underwent radiofrequency ablation of a liver tumor under general anesthesia with remifentanyl, propofol, fentanyl and sevoflurane when needed were included. Postoperatively, they received mainly opiates as pain relievers and clonidine and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) when needed. After the operation, pain was evaluated using the Numerical Rating Scale (NRS) pain scale, from 0 to 10, on arrival, after a half an hour to one hour and on departure from the postoperative ward.

**Results:** The study showed no significant correlation between intraoperative NOL > 25 over 15 minutes and postoperative pain score after a half an hour to an hour after arrival at the postoperative ward. However, we found a positive significant correlation between intraoperative NOL > 25 over 15 minutes and postoperative opiate consumption ( $p = 0.63$ ;  $p=0.02$ ). No significant correlation between tumor location (liver tumor lying close to the capsule or deep were found. During CT contrast infusion, NOL perceives some physiological reactions as nociception, which may not be so.

**Conclusion:** There was no correlation between intraoperative NOL intensity and the patient's self-reported pain intensity postoperatively in patients who underwent radiofrequency ablation of liver tumors. Postoperative opiate consumption, which can be seen is an indirect indicator of pain intensity, showed a correlation with intraoperative NOL. More research is needed on NOL and further exploring misinterpretation from the device.

**Key words:** Radiofrequency ablation, Nociceptive level (NOL) index, Numerical rating scale (NRS), pain intensity, intraoperative.

# Innholdsfortegnelse

<b>Innledning.....</b>	<b>8</b>
1.1 Bakgrunn .....	8
1.2 Behov for mer forskning.....	10
1.3 Hensikt, problemstilling og forskningsspørsmål .....	11
<b>2.0 Teori.....</b>	<b>12</b>
2.1 Smerte og nocisepsjon .....	12
2.2 Antinocisepsjon .....	14
2.3 Leverkirurgi.....	17
2.4 Laparoskopisk lever reseksjon .....	18
2.5 Radiofrekvens-ablasjon av lever .....	18
<b>3.0 Måleapparater, protokoll og metoder.....</b>	<b>20</b>
3.1 NOL- monitor.....	20
3.2 BIS22 .....	
3.3 Smerte-overvåknings-verktøy på postoperativ avdeling .....	23
3.4 Medikament forbruk på postoperativ avdeling.....	25
3.5 Studie protokoll for utprøving av «NOL» .....	25
3.6 Studiedesign .....	26
3.7 Studiepopulasjon.....	26
3.8 Metodevalg .....	26
3.9 Blinding av studie .....	27
3.10 Etikk og personvern.....	27
3.11 Anestesi .....	28
3.11.1 Anestesi prosedyre .....	29
3.11.2 Postoperativ prosedyre .....	29
3.12 Datainnsamling .....	30
3.13 Analyse av datamaterialet.....	30
<b>4 Resultater.....</b>	<b>32</b>
<b>5.0 Diskusjon .....</b>	<b>38</b>
5.1 Hvilket nivå ligger NOL- verdi på ved radiofrekvens-ablasjon? .....	38
5.2 Hvilket nivå ligger postoperative smerter på etter radiofrekvens- ablasjon? .....	39

5.3 Er det noen sammenheng med intraoperativ NOL og pasientens postoperative smerteintensitet? .....	41
5.4 Er det noen sammenheng mellom intraoperative NOL og kapsel nære lesjoner?.....	46
5.5 Kan CT kontrastmiddel gi en sterk nocisepsjon ved radiofrekvens- ablasjon? .....	47
<b>6.0 Metode diskusjon .....</b>	<b>49</b>
6.1 Forskerens uavhengighet .....	49
6.2 Generalisering til populasjonen.....	49
6.3 Reliabilitet og validitet.....	50
6.4 Styrker i studien.....	51
6.5 Svakheter i studien .....	52
<b>7.0 Konklusjon.....</b>	<b>55</b>
Referanser/litteraturliste.....	57
Oversikt over figurer og tabeller .....	63



## Forord

« Education is endless journey through knowledge and enlightenment. “

- Dr. Abdul Kalam

Jeg ønsker å takke min veileder, Berit Taraldsen Valeberg, Universitetet i Sørøst-Norge og eksterne veiledere Kjersti Wendt og Andreas Espinoza ved Oslo universitetssykehus, for fantastisk oppfølging og bistand i forbindelse med masteroppgaven. Videre vil jeg takke forelesere og medstudenter for en givende tid diskusjoner og sosiale sammenkomster, selv om 2020 og 2021 ble mindre sosial enn vi alle ønsket.

Avhandling krever noe kjennskap til statistiske metoder og inneholder et vedlegg som blir referert mange steder i studien. Forfatteren trengte kunnskap støtte fra ekstern veileder for de statistiske metodene.

Uten støtte fra min arbeidsgiver, kolleger ville jeg ikke kommet i mål. Tusen takk. Og til slutt, til de som er min støtte i livet, min kjære kone, barna mine og min guddatter. Uten dere hadde livet mitt vært uten mening – jeg er evig takknemlig.

Oslo, 31. mai 2022

Anton Amalathasan Josephmary

# Innledning

## 1.1 Bakgrunn

Forfatteren har studert master i klinisk helsearbeid med studieretning digitalisering og innovasjon i helse og velferdstjenester og denne oppgaven markerer slutten på mastergraden. Studiets mål er å hjelpe til å møte kunnskapskrav, ferdigheter og ekspertise som trengs for å bruke teknologi til å fornye, forenkle og forbedre helsetjenestene.

Med digitalisering menes det å legge til rette for generering av digital informasjon samt håndtering og utnyttelse av informasjonen ved hjelp av informasjonsteknologi (Dvergsdal, 2021).

I spesialisthelsetjenesten er digitalisering på full fart inn i sykehusene med elektroniske journal-systemer, applikasjoner og automatiserte data innhenting (e-helse, 2022). For at ting skal kunne digitaliseres må man da oversette fenomener til en tallverdi (Dvergsdal, 2021).

Siden medisinsk teknologisk utvikling står sentralt i denne studien har jeg valgt å skrive om et nytt medisinsk teknologisk apparat som måler med en ny variabel som blir digitalisert. Alt utstyr som er produsert med den hensikt å diagnostisere, forebygge eller lindre sykdom, skade eller handikap hos mennesker regnes som medisinsk utstyr (omsorgsdepartement, 2022).

Ofte innføres medisinsk teknisk utstyr uten noe stor utprøving. Det er mye utstyr som innføres i sykehustjenesten bare på bakgrunn av CE merking. Ifølge Helsedirektoratets regelverk er det produsenten som er juridisk ansvarlig for at det medisinske utstyret er effektivt, sikkert og trygt. Når medisinsk teknisk utstyr som oppfyller sikkerhetskravene er påført CE merking kan utstyret fritt omsettes på EØS markedet. Nasjonale myndigheter trenger ikke godkjenne utstyret før omsetting. Før omsetting skal utstyret oppfylle kravene til grunnleggende sikkerhet og ytelse, være samsvarsvurdert og samsvarserklært. I tillegg skal det være utarbeidet en norsk bruksanvisning som følger med utstyret (Helsedirektoratet, 2022). Produsenten informerer tilsynsmyndighetene ved å CE merke medisinsk teknisk utstyret når de grunnleggende kravene er oppfylt. Produsenten erklærer da at utstyret er sikkert og informasjon er tilgjengelig. Utstyrets kvalitet kan ikke bekreftes ved CE merking. Leketøy, elektriske apparater og hjelmer kan eksempelvis også falle under produkter med krav til CE merking (beredskap, 2022).

Dette betyr at det egentlig ikke stilles krav til eller at det er behov for systematisk utprøving av medisinsk teknisk utstyr før utstyret tas i bruk. En produsent som kommer med nytt medisinsk teknisk utstyr, kan ta kontakt med en spesialist ved et lokal eller regionalsykehus, og låne ut utstyret for å teste funksjonalitetene. Utstyret kan være gratis til utlån mens sykehusene må kjøpe nødvendig engangsutstyr selv. Det eneste krav for å ta i bruk utstyret er at den lokale medisinsk tekniske avdelingen godkjenner krav til sikkerhet ved sjekke at det er riktig stikkontakt og at det er mulighet for jording. Etter hvert som spesialisten er fornøyd med utstyret og ryktene om utstyret går videre til andre sykehus, kan slikt utlån føre til at utstyret blir anvendt rutinemessig.

Ofte er den dokumentasjonen som finnes av studier utført eller støttet av produsenten til det medisinsk tekniske utstyret. Det er da behov for en uavhengig kvalitets testing av funksjonaliteten til utstyret. I denne studien gir jeg et eksempel på hvordan man kan gjøre en systematisert utprøving av et nytt medisinsk teknisk utstyr med en ny variabel i Norge.

Det er publisert mange evidensbaserte retningslinjer om behandling av postoperative smerter hos pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep (Chou et al., 2016) og om akutt smertebehandling (Schug et al., 2020). Til tross for publisering av slike omfattende evidensbaserte retningslinjer, viser storskala observasjonsstudier og administrativ databaseanalyse at optimal postoperativ smertebehandling fortsatt er en utfordring (Joshi & Kehlet, 2019). En av årsakene til at disse retningslinjene ikke påvirker daglig klinisk praksis, er at anbefalingene som gis er for brede og generaliserte. En annen grunn kan være at disse anbefalingene ikke er prosedyrespesifikke, sannsynligvis fordi de er utledet fra data samlet fra flere kirurgiske prosedyrer (Joshi & Kehlet, 2019).

Mini invasiv kirurgi som laparoskopisk lever kirurgi har gjort det mulig å utføre inngrep med små snitt. Dette har ført til redusert postoperativ smerte for pasientene og kortere rehabiliteringsperiode sammenlignet med åpen leverkirurgisk operasjon (Belghiti et al., 2017, s. 1597). Det er også mulig å behandle leversvulster ved hjelp av radiofrekvens-ablasjon i generell anestesi. Denne teknikken baserer seg på oppvarming av tumor ved hjelp av en tynn termisk sonde tilkoblet til en høyfrekvent vekselstrøm som stikkes gjennom huden og inn i svulsten. Oppvarmingen er så kraftig at vevet nekrotiserer (Adam & Mueller, 2008, s. 149).

Selv om disse pasientene kun behandles via nåler innført i tumor, har tilbakemeldinger fra en oppvåkingsavdeling ved Oslo universitetssykehus, vist at disse pasientene har hatt smerter og uro i den postoperative fasen. Er det slik at radiofrekvens-ablasjon av levertumor er en mer smertefull prosedyre enn antatt?

Når pasienter gjennomgår operative prosedyrer i generell anestesi, kreves det både klinisk kompetanse og erfaring for å avgjøre hvor mye smertestimuli pasienten utsettes for (Amundgaard & Østli, 2015). Som et hjelpemiddel i dette arbeidet, har man begynt å bruke nociseptiv monitorering (NOL) på avdelingen som forfatteren arbeider. Dette er også det stedet der studien i dette mastergradsarbeidet har pågått.

NOL, som reflekterer ulike nivåer av nocisepsjon hos bevisstløse pasienter, kan potensielt varsle behandlende kliniker om høyere nivåer av nocisepsjon. Dette kan dermed behandles med smertestillende medikasjon før pasienten vekkes (Chauvin, 2003; Ledowski et al., 2021).

## 1.2 Behov for mer forskning

Det finnes lite forskning knyttet til sammenhengen mellom intraoperativ NOL og pasientens postoperative smerteintensitet etter radiofrekvens-ablasjon av lever. Etter søk i Oria og Google scholar søk fant jeg ingen studier på norsk som dreide seg om intraoperativ nocisepsjon eller NOL og postoperative smerter. På Oria og Google scholar søk om «intraoperative nocisepsjon or NOL and postoperative pain» fant jeg to studier som var relevante (Gélinas, Shiva Shahiri, et al., 2021; Ledowski et al., 2021). Den ene studien undersøkte om intraoperative NOL verdier kan predikere akutt postoperativ smerte. I denne studien fant de at høye NOL verdier på tidspunktet for første hudsnitt var signifikant assosiert med nivået av akutt postoperativ smerte. Men, postoperativ smerte var ikke assosiert med høye NOL verdier gjennom eller ved slutten av operasjon. Studien omfattet mange forskjellige elektive kirurgiske prosedyrer innenfor ulike fagfelt som ortopedi, plastikk, urologi og generelle andre pasient kategorier. Men, ingen prosedyrespesifikke artikler om lever kirurgi eller radiofrekvens-ablasjon (Ledowski et al., 2021). Den andre studien undersøkte hjerte kirurgiske pasienters postoperative NOL verdier på intensivavdeling. Denne studien fant at NOL-indeksen var i stand til å skille mellom en ikke-nociseptiv og en nociseptiv prosedyre og at dette var assosiert med selvrapportert smerte (Gélinas, Shahiri T, et al., 2021). Begge studier oppfordret til videre forskning på dette området. På denne bakgrunn var det viktig å undersøke om

intraoperativ NOL kan ha noen sammenheng med pasientens postoperative smerte opplevelse hos pasienter som gjennomgår radiofrekvens-ablasjon av levertumor.

### **1.3 Hensikt, problemstilling og forskningsspørsmål**

#### **Hensikt**

Hensikten med studien er

- a) Å undersøke om det er en sammenheng mellom peroperativ nocisepsjon målt med NOL og postoperative smerte
- b) Å bidra til økt kunnskap om postoperativ smertebehandling.

#### **Problemstilling**

Har intraoperativ «nociseptive level (NOL)» i intensitet og varighet sammenheng med pasientens smerteintensitet postoperativt?

#### **Forskningsspørsmål**

- 1) Hvilket nivå ligger NOL verdi på ved radiofrekvens-ablasjon?
- 2) Hvilket nivå ligger postoperative smerter på etter radiofrekvens-ablasjon?
- 3) Er det noen sammenheng med intraoperativ NOL og pasientens postoperative smerteintensitet?
- 4) Er det noen sammenheng mellom intraoperative NOL og kapsel-nære lesjoner?

## 2.0 Teori

I dette kapittelet presenteres ulike begreper som vil være sentrale for denne studien. Begrepene smerte, nocisepsjons og antinocisepsjons mekanismer blir beskrevet i tilknytning til de medikamenter som påvirker NOL og de medisiner som blir administrert etter vurdering av Numerisk Rang Skala (NRS). Videre blir leverkirurgi, laparoskopisk lever reseksjon og radiofrekvens-ablasjon av lever beskrevet.

### 2.1 Smerte og nocisepsjon

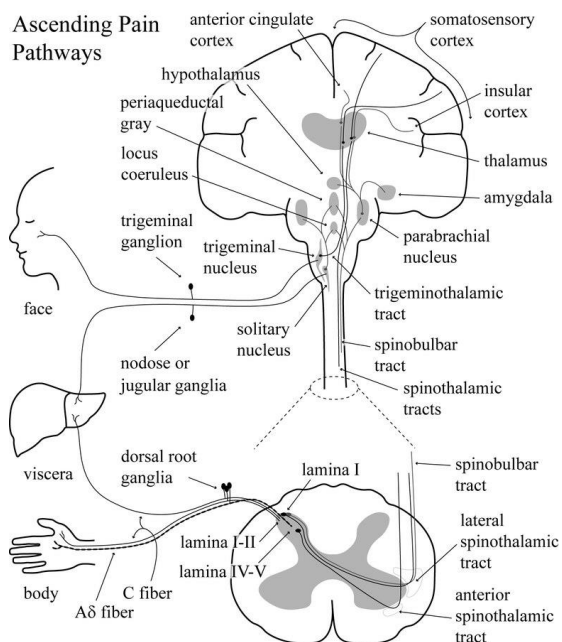
På bakgrunn av at forfatter er utdannet anestesisykepleier har det vært viktig for forfatteren å ivareta pasientens smertelindring postoperativt og å tilrettelegge slik at pasienter føler seg trygge på at han eller hun blir ivaretatt. Det å forebygge postoperativ smerte ved vurdering og administrering av smertelindring perioperativt, er en av anestesisykepleiers viktigste funksjonsområder (NSF, 2020, Desember).

Ifølge International Association for the Study of Pain, defineres smerte som en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert med faktisk eller potensiell vevsskade, eller beskrevet i form av slik skade (Aydede, 2019).

Nocisepsjon er en underkategori av somatosensasjon. Det er en av de nevrale prosessene for koding og prosessering av skadelige stimuli, og refererer til et signal som kommer til sentralnervesystemet som et resultat av stimulering av spesialiserte sensoriske reseptorer i det perifere nervesystemet kalt nociseptorer. Nociseptorer aktiveres av potensielt skadelige stimuli. Nocisepsjon er viktig for "fight or flight-responsen" til kroppen og beskytter oss mot skade i miljøet rundt (Aydede, 2019).

Nociseptorer kan aktiveres av tre typer stimulus i målvevet - temperatur (termisk), mekanisk (f.eks. strekk/belastning) og kjemisk (f.eks. pH-endring som følge av lokal inflammatorisk prosess). Dermed kan en skadelig stimulus kategoriseres i en av disse tre gruppene (Aydede, 2019).

NOL måler fysiologiske parametere som er involvert i nocisepsjonsprosessen, og som foregår under påføring av smerte stimuli (Gélinas, Shiva Shahiri, et al., 2021). Nocisepsjonsprosessen blir beskrevet nedenfor.



**Figur 1.** Tilførende nocisepsjonsveier. Bildet er hentet fra Wikimedia commons public domain. Det er ikke gjort noen endringer på bildet (Wikimedia, 2020).

Nociseptive signaler kommer fra organet eller vevet inn i ryggmargen gjennom nociseptive nevroner som har spesialiserte sensoriske reseptorer som ligger i vevet og cellelegemer som ligger i dorsalrotgangliene (figur 1). Disse nevronene synapserer i ryggmargens dorsale horn til primære projeksjonsnevroner. Disse beveger seg i den anterolaterale fasciculus gjennom den spinale retikulære kanalen til nucleus tractus solitarius (NTS) og amygdala og spinal thalamus-kanal videre til thalamus. De slutter i medulla og midthjernen og ved flere kortikale og subkortikale regioner (Brown et al., 2018).

De nedadgående banene begynner i sensorisk cortex og projiserer til hypothalamus og amygdala. Anslag fra hypothalamus- og amygdala-synapsen i periaqueductal grey (PAG), NTS og rostral ventromedial medulla (RVM). Prosjeksjoner fra RVM som bæres i den retikulære ryggmargen, modulerer innkommende nociseptiv informasjon ved å synapsere på innganger til nociseptive nevroner på nivå med dorsalhornet (Brown et al., 2018).

Begrepene nocisepsjon og smerte bør ikke brukes synonymt, fordi den ene kan oppstå uten kobling til den andre. Smerter som oppstår ved aktivering av nociseptorene kalles nociseptiv smerte. For eksempel, hvis en pasient er bevisstløs etter å ha mottatt kun propofol og har en økning i hjertefrekvens og blodtrykk som svar på det kirurgiske snittet, så er dette et eksempel på nocisepsjon. Hvis en kirurg gjør et snitt for å lage en dialysefistel etter utilstrekkelig administrering av lokalbedøvelse og pasienten sier "Ai", så er dette smerte (Brown et al., 2018). Nociseptiv smerte kan klassifiseres i henhold til vevet der nociseptor aktiveringen foregår: overfladisk somatisk (f.eks. hud), dyp somatisk (f.eks. leddbånd/sener/bein/muskler) eller viscerale (indre organer) (Aydede, 2019).

## 2. 2 Antinocisepsjon

I forbindelse med radiofrekvens-ablasjon for levertumor(er) benyttes både generell anestesi og lokalanestesi. Generell anestesi gir full smertelindring under operasjonen. Lokalanestesi har mange fordeler, som f.eks. lavere kostnader og mindre risiko for utvikling av kardio respiratorisk depresjon og nerveskader. Generell anestesi kan imidlertid likevel være den foretrukne metoden (Hsieh et al., 2013) fordi det er viktig at pasienten ligger helt rolig under inngrepet. Radiofrekvens-ablasjon krever presisjon og nøyaktighet i forbindelse med både ablasjon, intraoperativt bildeopptak og navigasjon. På avdelingen studien har foregått har man derfor valgt å gi generell anestesi. Radiologer som behandler disse pasientene, bruker ultralyd for å plassere ablasjons- proben i en svulst i leveren. For å få minst mulig bevegelse av leveren har klinikerne her i tillegg valgt en strategi med en-lunge ventilasjon for å optimalisere forholdene under behandlingen ytterligere. Ved bruk av dobbeltlumen tube kan høyre lunge deflateres slik at bevegelse av leveren minimeres. Intubering med dobbeltlumen tube er en smertefull prosedyre som krever bruk av antinociseptive medikamenter.

På grunn av flere forskjellige neurotransmittere og nevralt reléer i de tilkommende og fraførende banene, er det flere steder antinociseptive medikamenter kan virke for å inhibere nociseptiv informasjonsbehandling. Multimodal analgesi er et begrep som refererer til bruken av flere forskjellige smertestillende medisiner eller teknikker samtidig. Disse rettes mot flere reseptorer



innenfor nociseptive og nevropatiske veier for å redusere akutt postoperativ smerte og kirurgisk stressrespons (Chen et al., 2021).

Ved sykehuset hvor studien har pågått brukes blant annet opioider, ketamin, klonidin, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og lokalbedøvelsesmiddelet lidokain for postoperativ antinociseptiv bruk. Disse medikamentene påvirker pasientens vurdering og uttrykk av den postoperative smerte opplevelsen (Eriksson et al., 2014). De forskjellige antinocisepsjons mekanismer knyttet til disse medikamentene, blir beskrevet nedenfor.

Opioid-indusert antinocisepsjon produseres av opioidbinding til opioidreseptorer i hjernestammen og ryggmargen. Opioid-indusert reduksjon i eksitasjon produseres ved blokkering av kolinerge eksitasjonsprosjeksjoner fra hjernestammen til thalamus og cortex (Brown et al., 2018). Opioider er delt inn i rene agonister med overveiende binding til mu-reseptorene og inkluderer de typiske morfinlignende medikamentene, hvor morfin er prototypen og referansemidlet for de andre opioidene (pethidin, ketobemidon, oksykodon, fentanyl, remifentanil) (Werner et al., 2019). Fentanyl og remifentanil ble brukt preoperativt til studiepasientene mens morfin og oksykodon var brukt postoperativt.

Renaud-Roys (2019) studie handlet om å måle NOL verdi som sank etter behandling med opioid ved smertestimuli. Ved å bruke denne nye versjonen av PMD200, var hovedmålet med deres studie å analysere den intra- og inter- individuelle variasjonen av NOL- respons etter kliniske og eksperimentelle skadelige stimuli ved ulike inkrementelle doser av intravenøs remifentanil-infusjon. De antok at det ville være en negativ og signifikant korrelasjon mellom NOL- verdier og inkrementelle intravenøse remifentanil- infusjonsdoser etter standardiserte repeterende skadelige stimuli. De fant ut at NOL- verdien etter skadelig stimulus sank med inkrementelle remifentanil doser, noe som viste en signifikant invers korrelasjon mellom NOL-indeksen og opioid doser. Følsomheten og spesifisiteten til NOL for å skille mellom skadelige og ikke- skadelige stimuli antyder dets interessante potensial som en monitor for nocisepsjons intensitet under anestesi. De kom til en konklusjon om at opioid indusert antinocisepsjon kunne påvises ved bruk av NOL. (Renaud-Roy et al., 2019).

Ketamin-indusert antinocisepsjon produseres primært ved blokkering av glutamanerge reseptorer i ryggmargen og i agitasjonsprosjeksjoner som kommer fra hjernestammen (Brown et al., 2018).

Depresjon av sentral nervesystemet oppstår ikke etter administrering av ketamin. Ketamin demper selektivt funksjonen i deler av cortex cerebri og thalamus og stimulerer samtidig deler av det limbiske systemet (dissosiert / spaltet) anestesi ) (Legemiddelhåndbok, 2016a). Ketamin ble ikke brukt som intraoperativ antinocisepsjon i studien, men ble ordinert som tilleggs antinocisepsjon til postoperativ smertelindring til disse pasientene. Ngurah og kollegene (2017) brukte smerteovervåkings verktøy for å studere og undersøke bruken av ketamin som et supplement til postoperativ smertebehandling. Studien brukte visuell analog skala som smerteovervåkings verktøy. Det ble observert at total dose morfin i løpet av de første 24 timene postoperativt hos morfin-ketamin gruppen var lavere sammenlignet med morfingruppen (Ngurah Mahaalit Aribawa et al., 2017). Salengros (2011) brukte numeric rating skala som smerteovervåkings verktøy for å studere ketamins postoperative antinocisepsjons effekt (Salengros et al., 2011). Mange studier har vist at bruken av ketamin som et supplement i generell anestesi både ved intraoperativt (López et al., 2021) og postoperativt (Javery et al., 1996; Wang et al., 2015), gir mindre postoperative smerter og mindre behov for opiat.

Klonidin-indusert antinocisepsjon forekommer primært gjennom økt hemmende aktivitet i de fraførende nociseptive banene. Sedasjon indusert av klonidin og tap av bevissthet indusert av klonidin skjer gjennom NE-mediert desinhibering av POA i hypothalamus og redusert noradrenerg signalering i thalamus og cortex (Brown et al., 2018). Klonidin virker ved stimulering av alfa-2-reseptorer og I<sub>1</sub>-imidazolinreseptorer som fører til sentralnervøs og perifer sympatikushemming (Legemiddelhåndbok, 2017).

Vanligvis blir klonidin forordnet som en tilleggs smertestillende medikasjon for pasienter som ikke blir smertestilt med opiater postoperativt. Klonidin ble ikke brukt som intraoperativ antinocisepsjon til mine studiepasienter. Men, noen av dem fikk forordnet klonidin som postoperativ smertestillende og fikk dette i tillegg til opiater. Patil m.fl. brukte smerte overvåkingsverktøy numeric rating skala til å studere postoperativt bruk av klonidin som antinocisepsjon (Patil & Anitescu, 2012). Salengros og kollegene brukte også numeric rating skala til undersøke klonidins antinocisepsjon effekt postoperativ (Salengros et al., 2011). Resultatene fra disse studiene viste at i den umiddelbare postoperative perioden gav små kombinerte doser med intravenøs ketamin (0,125 mg/ kg) og klonidin (0,5 mikrog/ kg) ingen respons til de som hadde stort behov for opioidbasert analgesi.

Propofol og sevofluran virker ikke direkte i de nociseptive banene, men reduserer i stedet oppfatningen av nociseptive stimuli ved å gjøre pasienten bevisstløs (Brown et al., 2018). Propofol og sevofluran induserer bevisstløshet ved å øke hemmende  $\gamma$ -aminosmørsyre-ergisk (GABAergisk) aktivitet av hemmende interneuroner i cortex, i thalamus, og ved de hemmende GABAergiske projeksjonene fra POA til hypothalamus til eksitasjonssentrene i hjernestammen (Brown et al., 2018). Propofol er sterkt fettløselig, gir rask innsovning, har kvalmestillende effekt, men ikke analgetisk effekt (Legemiddelhandbok, 2016b).

Ved avdelingen hvor studien har pågått, får vanligvis pasientene propofol som standard sovemiddel ved generell anestesi. Ved ukontrollerbart blodtrykk variasjon eller når det er vanskelig å gi tilstrekkelig anestesi med propofol, skiftes det til inhalasjonsgassen Sevofluran eller Sevofluran kombineres med propofol. Propofol ble brukt som standard sovemiddel til alle mine studiepasienter. Studiepasienter hadde også mulighet til å få Sevofluran som et supplement eller erstatning ved behov.

## **2. 3 Leverkirurgi**

Leverkreft er den sjette mest utbredte kreftformen på verdensbasis og den tredje hyppigste årsaken til kreftrelatert død. De siste årene har kirurgisk reseksjon og radiofrekvens-ablasjon (RFA) blitt førstelinjebehandlingen for pasienter med små, solitære hepato cellulær carcinoma (HCC) som er på et veldig tidlig (0) eller tidlig (A) stadium basert på Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klassifisering (Hsieh et al., 2013). Leverkirurgi i forbindelse med kreft er en viktig og utfordrende prosedyre. I tillegg er inngrepet ofte av vital betydning for pasienten (Melloul et al., 2016). I løpet av en kort periode har partiell lever reseksjon blitt endret fra en høyrisiko og ressurskrevende prosedyre, til en prosedyre som utføres rutinemessig, ofte med fjerning av en stor mengde levervev og/- eller kombinert med reseksjon av andre organer, der det forventes et ukomplisert postoperativt forløp og bedring for de fleste (Belghiti et al., 2017, s. 1520). Disse operasjonene utføres på mange sykehus og medisinske sentre i hele verden ved hjelp av erfarne kirurger, nye kirurgiske teknikker og tverrfaglig samarbeid med spesialister innenfor anesthesiologi, blodtransfusjon, mikrobiologi og radiologisk avbildning (Belghiti et al., 2017, s. xliv).

Betydningen av leverkirurgi i behandlingen av primært hepatocellulært karsinom (HCC) og levermetastaser har utviklet seg sterkt de siste to tiårene på grunn av den økende sikkerheten ved leverkirurgi og fremveksten av alternative behandlinger, for eksempel ablasjon av tumorer (Adam & Mueller, 2008).

Sterke smerter som oppstår hos pasienter med lever kreft forårsakes vanligvis på grunn av svulster som befinner seg nær leverens kapsel. Alvorlige komplikasjoner relatert til levermetastaser er sjeldne og forårsakes vanligvis av neoplastisk infiltrasjon av denne kapselen som også kalles for Glisson-kapselen. Dette kan forårsake intens smerte og ruptur med blod og galle i bukhinnen (Caremani et al., 2013). Store levercyster kan forårsake abdominal oppblåsthet og smerter på grunn av strekking av leverkapselen. Denne smerten kan være intensiv, konstant og er vanligvis lokalisert i høyre øvre eller midtre øvre del av magen (Pratt, 2022).

## **2. 4 Laparoskopisk lever reseksjon**

De fleste sentre som gjør leverkirurgi utfører nå partielle leverreseksjoner, inkludert venstre lateral reseksjon og perifer kile reseksjon. Et mindre antall sentre bruker laparoskopisk tilnærming for mer avansert behandling, som f.eks. formell høyre eller venstre hemihepatektomi. Et enda mindre antall sentre, inkludert sykehuset studien har foregått ved, har rapportert ytterligere komplekse inngrep som f.eks. segmentektomi VII eller VIII, fremre eller bakre segmentektomi (Belghiti et al., 2017, s. 1597). Ved studiestedet har en dedikert kirurg som har utført laparoskopisk leverkirurgi siden slutten av 1990-tallet, bidratt til denne utviklingen (Kazaryan et al., 2020). Den økende bruken av laparoskopiske prosedyrer har vært drevet av muligheten til å utføre kirurgi gjennom små snitt, med redusert postoperativ smerte for pasientene, forbedret og raskere tilbakeførsel til hverdagen sammenlignet med åpen lever kirurgisk operasjon (Belghiti et al., 2017, s. 1597).

## **2. 5 Radiofrekvens-ablasjon av lever**

Bildestyrte teknikker for lokal tumorbehandling har vist seg å være et levedyktig terapeutisk alternativ for pasienter med begrenset ondartet leversykdom når åpen kirurgisk reseksjon av levertumorer er utelukket. Radiofrekvens-ablasjon er nå etablert som den primære ablative modaliteten (Adam & Mueller, 2008). Målet med radiofrekvens-ablasjon er å indusere termisk

skade på vevet gjennom elektromagnetisk energi. Ved radiofrekvens-ablasjon er pasienten en del av en krets med lukket sløyfe som inkluderer en radiofrekvens generator, en elektrode nål og en stor dispersiv elektrode (jording plate). Det oppstår dermed et elektrisk felt i pasientens vev. På grunn av den relativt høye elektriske motstanden i vevet sammenlignet med metallektrodene, skapes det bevegelse i ionene som er tilstede i vevet (Adam & Mueller, 2008).

Oppvarming av vev til 50-55 grader celsius i 4-6 minutter gir irreversibel celledskade. Ved temperaturer mellom 60 og 100 grader celsius induseres en tilnærmet øyeblikkelig koagulering av vev, med irreversibel skade på mitokondrier og intracellulære enzymer i cellene. Ved mer enn 100-110 grader celsius fordamper vev og karboniseres. For å ødelegge tumorvev, må vevet varmes i minst 4-6 minutter. Den relativt langsomme varme ødeleggelsen fra elektrode overflaten gjennom vevet vil fortsette i 10–30 minutter (Adam & Mueller, 2008).

Radiofrekvens-ablasjon av levertumorer er et enda mindre invasivt inngrep enn laparoskopisk fjerning av lever tumorer. Dette gjøres som perkutan (nålestikk gjennom huden) behandling og er vanligvis indisert for de som ikke trenger åpen kirurgisk inngrep og pasienter med hepato cellulært karsinom (HCC) i tidlig stadium. Hvis pasienten skal tilbys radiofrekvens-ablasjon, må svulsten være mindre enn 5 cm. Alternativt kan pasienten ha inntil 3 svulster mindre enn 3 cm hver. Det må heller ikke foreligge vaskulær eller ekstrahepatisk spredning (Adam & Mueller, 2008).

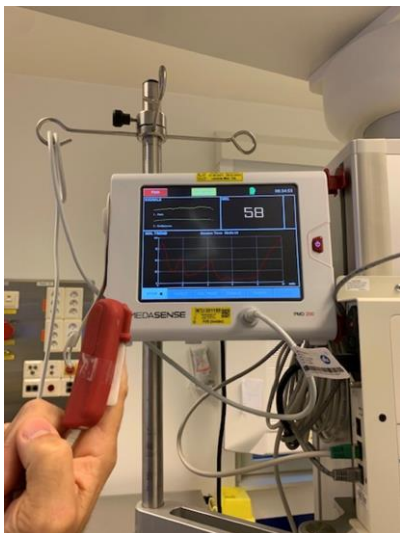
Smerte hos disse pasientene initieres når reseptorer stimuleres av overdreven sammentrekning, strekking, spenning eller lite oksygen tilførsel til veggene i hul viscera eller kapselen av et organ (lever, milt, nyre) eller til mesenteriet (PAIN, 2017).

## 3.0 Måleapparater, protokoll og metoder

Dette kapitlet beskriver måleapparater som ble brukt i forbindelse med studien. Dette dreier seg om NOL- monitor (et nytt måleverktøy som måler nocisepsjon under generell anestesi) BIS- monitor, (måleverktøy som måler søvndybden under generell anestesi) og Numerisk Rang Skala (NRS) (måleverktøy for å vurdere smerte i den postoperative fasen). Deretter presenteres studieprotokollen og etikk og personvern i tilknytning til studien diskuteres.

### 3.1 NOL- monitor

I denne studien ble det brukt en pain monitoring device monitor (PMD200). Dette er et digitalisert overvåkningsapparat for nociseptiv indeks level (NOL). Apparatet er utviklet av Medasense Biometrics Ltd. i Ramat Gan i Israel (Shahiri et al., 2022). Dette er en ikke-invasiv nocisepsjonsmonitor for å overvåke intraoperativ nocisepsjon. NOL monitoren består av en patentbeskyttet overvåkningsenhet og en unik sensorplattform som består av en gjenbrukbar ikke-invasiv fingersonde og en engangs sensor (figur 2). Apparatet er ikke validert for våkne pasienter å måle NOL (Medasense, 2020).



**Figur 2.** NOL monitor med en gjenbrukbar ikke invasiv fingersonde. (Eget bilde).

Ved hjelp av sensorplattformen og avanserte algoritmer, behandler systemet signaler fra fire forskjellige teknologiske sensorer og analyserer flere nocisepsjon-relaterte fysiologiske parametere.

Dette korresponderer med det sympatiske nervesystemets reaksjon på skadelige stimuli. Fingersonden og engangssensoren får kontinuerlig fysiologiske signaler gjennom disse fire teknologiske sensorene (Biometrics, 2021, Oktober):

1. Fotoplethysmograf (PPG). Nyere studier understreker at endringer i PPG stort sett reflekterer endringer i den perifere vaskulære sengen, kontrollert av det sympatiske nervesystemet. Derfor er fotoplethysmograf amplitude en sensitiv markør for sympatiske reaksjoner forårsaket av f.eks., nocisepsjon under generell anestesi (Korhonen & Yli-Hankala, 2009)
2. Galvanisk hudrespons (GSR) registrerer hudkonduktans. En studie om endringer i hudens konduktans som et verktøy for å overvåke nociseptiv stimulering og smerte, viste omtrent 90% spesifisitet og sensitivitet for å oppdage respons på nocisepsjon hos anesteserte pasienter sammenlignet med kliniske stressvariabler (Storm, 2008).
3. Perifer temperatur (Temp). En perifer temperaturmåler kan verifisere smertefrihet og skadelige termiske og mekaniske stimuli som kommer til uttrykk i termosensoriske nevroner (Tominaga & Caterina, 2004).
4. Akselerometer (ACC). Et innebygd tre akse akselerometer blir brukt til registrering av mulige bevegelsesartefaktsignaler i sanntid (Yuan et al., 2017).

Fra disse fire sensorene trekker NOL-algoritmen ut og analyserer følgende nocisepsjon-relaterte fysiologiske parametere: puls frekvens, pulsfrekvensvariabilitet, pulsølgeamplitude, hudkonduktansnivå, svingninger i hudkonduktans, hudtemperatur og bevegelse. En NOL-indeksverdi mellom 0-100 vises 30 sekunder etter kalibrering (Longrois & Overdyk, 2021). En NOL på 0 antyder en svært lav sympatisk aktivering lik en nocisepsjonsfri tilstand, mens en NOL på 100 antyder høy sympatisk aktivering, som representerer høye nocisepsjons nivåer.

PMD-200- skjermen inneholder et NOL- tall, en trend og en glatt trendlinje som minimerer virkningen av øyeblikkelige svingninger. Slik variasjon, som en enkelt svingning i NOL verdien er ikke nødvendigvis klinisk relevant. Imidlertid bør det spesifikt tas hensyn til plutselige NOL-verdiendringer eller situasjoner der NOL- verdier virker unormalt høye (Ledowski et al., 2021).

NOL instrumentet er validert ut ifra konklusjonene at et verktøy skal måle målingene (nocisepsjon) som det er ment å måle. Med andre ord, tilstedeværelsen eller fraværet av nocisepsjon basert på poengsummen generert fra NOL overvåkingsenhet. Valideringsstrategier som ble brukt for testing av disse enhetene inkluderer hypotesetesting, diskriminerende validering og kriterievalidering (Shahiri et al., 2022).

NOL er et reliabelt måleinstrument på moderat og intens skadelig nociseptisk stimulering og overgår hjertefrekvens (HR) og mean arterie trykk (MAP) når det gjelder å skille skadelig fra ikke-skadelig stimuli. I motsetning til HR og MAP, ble ikke NOL påvirket av hemodynamiske effekter av opiater som remifentanil (Martini et al., 2015).

Ifølge produsenten er NOL teknologien og indeksen utviklet av Medasense for objektivt å kvantifisere en pasients fysiologiske smerterespons (nocisepsjon). Dette gjør det mulig for kliniske team å gi personlig tilpasset smertebehandling (Biometrics, 2021, Oktober).

### **3. 2 BIS**

BIS (bispektral indeks) er et instrument som brukes til å måle søvndybden under generell anestesi (narkose). Dette fungerer ved at det elektriske impulsmønsteret fra hjernen som måles med elektroencefalografi (EEG) dempes under søvn. Disse endringene står i forhold til søvndybden (Opdahl, 2019).

Elektroencefalografi (EEG) refererer oftest til overflateopptak av hjernens pågående spontane elektriske aktivitet, selv om opptak kan gjøres fra elektroder plassert på dura eller i hjerne parenchymet for spesialiserte formål. Overflate-EEG-er registreres vanligvis fra et sett med små elektroder limt til hodebunnen (vanligvis 19 aktive elektroder), etter å ha forberedt huden til å senke impedansen. Ved å plassere elektroder som registrerer elektriske impulser på pasientens hode, vil disse registrere endringene i impulsmønsteret. En slik avansert EEG overvåking for å overvåke søvndybden under anestesi, er teknisk krevende og praktisk vanskelig å utføre på grunn av de mange elektroder som må skrues fast i hodet eller plasseres ved hjelp av en hjelm (Weintraub & Whyte, 2018).



BIS er et forenklet EEG instrument som bare inneholder 4 elektroder for å overvåke søvndybden. Et dataprogram analyserer endringene og kalkulerer en indeks fra 0 til 100 (bispektral indeks) som anslår anestesydybden.

En BIS-strimmel inneholder fire innebygde elektrodesensorer (figur 3) som samler rå EEG data som indikerer hjerne aktivitet i sanntid. Elektrodene er satt sammen slik at det er enkelt å klistre strimmelen på pannen og koble den til en BIS- monitor. Systemet bruker sin kliniske validerte algoritme til å filtrere, analysere og korrelere data. Resultatet blir kontinuerlig vist som BIS-indeks tall (Medtronic, 2020).



**Figur 3.** Plassering av BIS strimmel med fire innebygde elektroder. (Eget bilde).

En tidligere studie viste en sammenheng mellom målt BIS verdi og postoperativ smerteskåre (Soumpasis et al., 2010). Ved å bruke BIS som en markør for anestesydybde hos pasienter som gjennomgår større kirurgi, fant Soumpasis og kolleger høyere smerteskåre og større smertestillende behov i gruppen med høye BIS tall. Studien definerte 20 – 30 som lav BIS og dyp anestesi, og 50 – 60 som høy BIS og lett anestesi (Soumpasis et al., 2010). Henneberg og kolleger bekreftet dette i en studie der de viste at den ved at den peroperative anestesydybden hadde betydning for behovet for smertestillende medikamenter postoperativt (Henneberg et al., 2005). Det er derfor en fordel å ta BIS verdien med i studien for å avkrefte eller bekrefte om anestesydybden har vært med på å påvirke smerteskåre postoperativt.

### **3. 3 Smerte-overvåknings-verktøy på postoperativ avdeling**

Smerte er en individuell opplevelse (Johannessen, 2019). Det kan være vanskelig for sykepleierne på postoperativ avdeling å måle pasientens subjektive smerter når pasienten er påvirket av ulike medikamenter etter operasjon. Mennesker med smerter formidler sine opplevelser av smerter

gjennom ulike handlinger. Dette kan være alt fra bruk av språk til ulike former for non verbal aktivitet som gråting og stønning eller ansiktsuttrykk som er en sterk form for sosial kommunikasjon. Det kan også inkludere synlige fysiologiske responser som blekhet, muskelspenninger eller kroppslige aktiviteter med ufrivillige reflekser eller målrettede handlinger (Turk & Melzack, 2011, s. 117). Sykepleierne følger nøye, om ikke kontinuerlig med på pasientens non verbale aktiviteter og ansiktsuttrykk, og de får med seg betydelig informasjon om pasientens opplevelse av smerter (Turk & Melzack, 2011). Denne informasjonen kan være et viktig bidrag til sykepleiernes vurdering av pasientens smerter. Dette er likevel ikke nok til å stadfeste pasientens smerter for å gi smertelindring. Det skal i tillegg benyttes etablerte vurderingsverktøy der pasienten selv vurderer egen smerteintensitet (Turk & Melzack, 2011, s. 19).

De tre mest brukte metodene for å vurdere smerteintensiteten på, er den verbale vurderingsskalaen (visual rating scale - VRS), den visuelle analoge skalaen (visual analogue scale - VAS) og den numeriske vurderingsskalaen (numerisk rang skala - NRS) (Johannessen, 2019, s. 23). Ved studiestedet brukes NRS for å vurdere smerteintensiteten. NRS har både skriftlig og muntlig form og brukes som et verktøy for å kartlegge smerte på oppvåkningsavdeling. Pasienter vurderer intensiteten på smertene sine på en skala fra null til ti, der null representerer «ingen smerte» og ti representerer «verst tenkelige smerte». Smertevurderinger mellom 1 og 4 indikerer mild smerte, skårer på 5 eller 6 indikerer moderat smerte, og rangeringer fra 7 til 10 indikerer alvorlig smerte (Dworkin, 2005).

NRS kan administreres verbalt, ved at pasienter blir bedt om å rangere smerteintensiteten på en 0 til 10 punkt skala mens sykepleieren registrerer verdien. Fordelene med NRS er at dette er et måleinstrument som er lett å forstå og raskt å administrere. NRS er følsom for endring og korrelerer godt med andre smerteintensitets målere (Von Korff et al., 2000). Validiteten av NRS målinger er godt dokumentert, og demonstrerer positive og signifikante korrelasjoner med andre smertemålings verktøy på smerteintensitet. NRS har også vist sensitivitet for behandlinger som forventes å påvirke smerteintensiteten (Turk & Melzack, 2011, s. 26). NRS er enkelt å administrere og skåre, og kan brukes for flere kategorier pasienters (f.eks. geriatriske pasienter og pasienter med motoriske vanskeligheter) enn det som er mulig med VAS. Ettersom verbal NRS ikke krever spesielt utstyr (f.eks. en blyant, trykte kort eller papir), kan den også administreres enkelt over telefon.

Dette kan være en årsak til at NRS er et bedre smertemålings verktøy enn VAS (Turk & Melzack, 2011, s. 27).

Ulempene med NRS er at smerteintensitet knyttes til et enkelt tall. Hvis en verdi på "10" velges og smerten forverres, har pasienten ingen måte å uttrykke denne endringen på (Von Korff et al., 2000). Selv om denne muligheten kanskje ikke påvirker reliabiliteten, validiteten eller sensitiviteten til NRS for behandlingsresultat, kan en som skal vurdere NRS ikke nødvendigvis konkludere med at en endring i opplevd smerte fra 9 til 6 målt med NRS representerer en 33 % reduksjon i opplevd smerte. På den annen side har den eneste skalaen som har vist seg å ha ratio kvaliteter (VAS) andre svakheter enn NRS har (Turk & Melzack, 2011, s. 27). Med alle disse overveielser tatt i betraktning, anses vårt valg av NRS som smertevurderings verktøy fremfor andre måle metoder som et velegnet instrument å bruke for å studere om intraoperativ NOL i intensitet og varighet har sammenheng med pasientens smerteintensitet postoperativt.

### **3. 4 Medikament forbruk på postoperativ avdeling**

For å få en indirekte måling av den postoperative smerte opplevelsen til pasienten, ble det også foretatt registrering av de medikamentene som ble gitt for å lindre postoperative smerter. Mengden av opiat er som ble gitt, ble registrert og hentet fra den postoperative pasientjournalen. Siden det ble gitt forskjellige typer opioider under den postoperative fasen måtte de regnes sammen for å få en total oversikt og et regnskap som omfattet alt opioidforbruk. Ulike opioider som ble administrert ble omregnet til morfinekvivalenser ved hjelp av omregningstabell (Helfo, 2022). Den omregnede totalsummen fra omregningstabellen (Vedlegg 1) ble registrert i Excel arket (Vedlegg 7). Medikamentene Klonidin, Ketamin, ikke-steroid anti-inflammatoriske medikamenter (NSAIDS) og antiemetikum ble kun registrert som gitt eller ikke.

### **3. 5 Studie protokoll for utprøving av «NOL»**

Det ble laget en studieprotokoll for bruk av NOL (Vedlegg 2) på operasjonsstuen der studien foregikk. Dette var for sikre at prosedyren ble gjennomført på samme måte hver gang. I tillegg var det også viktig å sikre at all informasjon ble registrert under hele prosedyren, at dette ble lagret på en trygg måte og at nødvendig informasjon ble videreformidlet til postoperativ avdeling. Den

øverste NOL grensen for nocisepsjon ble satt til 25. Dette er i overenstemmelse med produsentens anbefalte intraoperative NOL område som er definert mellom 10 -25(Ledowski et al., 2021).

### **3. 6 Studiedesign**

For å svare på spørsmål om intraoperativ «nociseptive level (NOL)» i intensitet og varighet har sammenheng med pasientens smerteintensitet postoperativt, ble det valgt et kvantitativ studiedesign. Studien er prospektiv med data innsamling fra et utvalg pasienter mellom 1. november 2021 og 14. januar 2022. En prospektiv studie er en type studie hvor forskningsdeltakerne blir inkludert i studien før intervensjonen og fulgt frem til utfallsmålet (Nylenna, 2016).

### **3. 7 Studiepopulasjon**

Utvalget i studien ble gjort blant pasienter som skulle behandles med radiofrekvens-ablasjon av lever tumorer ved sykehuset der studien foregikk. Perioden for studien, ble tilfeldig valgt. Det ble inkludert femten pasienter i alderen mellom 18 og 80 år med ASA-klassifisering 1 til 3. ASA klassifisering er et redskap for å kvantifisere risiko ved anestesi og kirurgi (RASMUSSEN, 2020, s. 17). De som ble inkludert har gitt skriftlig samtykke til studien. Barn under 18 år ble ekskludert på grunn av utfordringer med samtykke kompetanse, og voksne eldre over 80 år ble ekskludert med tanke på at de kunne ha andre sykdommer og forhold som kunne påvirke resultatet. En av pasientene som gav samtykke til studien ble ekskludert fordi vedkommende hadde fylt 81 år. Pasienter der behandlingen ble konvertert til laparoskopisk eller åpen reseksjon av lever tumor(er) ble også ekskludert.

### **3.8 Metodevalg**

For å svare på om intraoperativ NOL i intensitet og varighet har sammenheng med pasientens smerteintensitet postoperativt, ble det valgt en kvantitativ metode. Kvantitativ metode dreier seg om analyse og fortolkning av kvantitative data, dvs tall. Metoden bygger på naturvitenskapelig metode og et positivistisk vitenskapssyn. Positivismen skal kun holde seg til fakta som er observert eller registrert, og skal bygge på en antakelse eller hypotese, som deretter kan avvises eller bekreftes (Bjørnnes & Gjevjon, 2019).

### **3. 9 Blinding av studie**

Folk generelt ønsker vanligvis at ting skal gå bra. Forskere vil at ideene deres skal støttes. Deltakere og personell ønsker å være hjelpsomme og presentere seg i et positivt lys. Disse tendensene kan føre til skjevheter, fordi det kan påvirke hva deltakerne gjør og sier (og hva forskere spør og oppfatter) på måter som forvrenger sannheten. En prosedyre som kalles blinding (eller maskering) brukes ofte i studier for å forhindre skjevheter som stammer fra bevissthet. (Polit & Beck, 2020, s. 261). Den optimale strategien for å minimere sannsynligheten for forskjellsbehandling eller vurderinger av utfall, er å blinde så mange individer som mulig for selve intervensjon i en studie. Dette gjelder både personell og deltagere (pasienter) (Karanicolas et al., 2010).

I denne studien ble NOL målingene skjult under inngrepet for anestesisykepleierne som ga anestesi for å unngå at antinocisepsjon ble administrert som en følge av resultatet på NOL målingene. Hvis anestesisykepleierne hadde hatt mulighet til å se disse målingene, kunne dette ha påvirket måten de doserte medikamenter på. Dette kunne igjen resultert i stabile NOL-verdier under hele prosedyren og ført til at man ikke ville ha fått et reelt svar på problemstillingen.

### **3.10 Etikk og personvern**

Etiske normer og regler gjelder også i mitt forskningsprosjekt som ved all annen forskning. Min studie omfattet pasienter, pasientopplysninger og helseopplysninger om pasienter som var inkludert i forskning. Alle prosedyrer utført i studien var i samsvar med de etiske standardene til sykehuset, hvor studien har foregått, den regionale etiske komite (REK) og med Helsinki erklæringen fra 1964 (World.Medical.Association, 2001). Dette var en observasjons studie, og pasientene ble ikke påført intervensjoner utenom den vanlige behandlingen. Det måtte imidlertid tas hensyn til personvern og ivaretagelse av datasikkerhet.

Pasientene som var inkludert i studien, ble meldt til operasjons programmet til studiestedet der forskningsansvarlig arbeider, og prosjektet ble godkjent av avdelingsleder her. At prosjektet skulle godkjennes av forskningsansvarliges avdelingsleder, var et krav fra sykehusets personvernombud i forbindelse med ivaretagelse av pasientenes personvern. Prosjektet er også godkjent av sykehusets personvernombud. Personvernombudets saksnummer er 21/13636 (vedlegg 3)

Prosjektet ble søkt og godkjent av de respektive avdelingsledere; postoperativ avdeling (avdeling som pasienter ble overflyttet til etter kirurgi for overvåkning) og gastrokirurgisk avdeling (avdeling som studiepasienter var innlagt). En framleggingsvurdering til REK førte til at det måtte søkes REK med tanke på om studien kunne føre til eventuelle endring i pasient-behandling. Søknaden til REK ble godkjent. REKs saksnummer er 318796 (vedlegg 4). Etter anbefaling fra sykehusets personvernombud og Universitetet i Sørøst-Norge, ble det også sendt en søknad til Norsk senter for forskningsdata. Denne ble også godkjent. Saksnummer for dette er 911816 (vedlegg 5). Personvernombudet anbefalte at studien skulle være frivillig og samtykkebasert. At studien skulle være frivillig og samtykkebasert er også et generelt krav og ikke bare noe personvernombud krever lokalt. Det ble utarbeidet et samtykkeskjema etter NSD/REK sine maler og REK sine anbefalinger (vedlegg 6), som pasientene fikk i god tid før operasjonsdagen.

Muntlig informasjon ble gitt til pasienter dagen før eller på selve operasjonsdagen, når pasienten ankom. På den siste siden kunne pasienten signere som prosjektdeltaker om han eller hun ville delta i studien. Skjemaene ble levert til ansvarlig sykepleier på avdeling som la det i pasient-mappen som fulgte med til operasjonsstuen. Samtykkeskjema ble samlet inn og deretter låst inn i et skap på avdelingsleders kontor. For å lage en ID liste for sporbarhet og sikker lagring av persondata, ble det søkt og innvilget tilgang til Medinsight hos Avdeling for kliniske systemer (AKS). Medinsight er et eget klinisk verktøy for opprettelse av skreddersydde medisinske registre hos AKS ved Helse Sør-Øst (Universitetssykehus, 2022). Det ble gitt muntlig og skriftlig informasjon om prosjektet til personell på samarbeidende avdelinger og for å sikre samtykke fra pasienter, komplett registrering under anestesien, samt komplett rapportering og datalagring i postoperativfasen. Forfatteren laget også en protokoll for NOL til prosjektet for å sikre lik fremgangsmåte i forbindelse med målingene.

### **3.11 Anestesi**

I dette kapitlet beskrives hvordan anestesi og den postoperative prosedyren foregikk i denne studien.

### 3.11.1 Anestesi prosedyre

Ved eller rett etter innledning av anestesi fikk alle pasienter fire perifere venekanyler. Pasientene ble overvåket med (EKG), fotopletysmografisk oksygen saturasjonsmåling (noninvasiv måling av oksygen metning i blodet) og noninvasivt blodtrykk.

Det ble foretatt preoksygenering med 100% oksygen med maske med 10 – 15 l/min til endetidal oksygen konsentrasjon ble nådd til ca. 90%. Deretter ble det innledet med total intravenøs anestesi med remifentanil 4-6 nanog/ml effektkonsentrasjon og propofol 4-6 mikrog/ml effektkonsentrasjon. Det ble også gitt rokuronium 0,6 mg/kg (muskelrelaxerende middel) for innleggelse av en dobbellumen trakeal tube for en- lungeventilasjon. Pasientene ble intubert ca. 3 minutter etter at rokuronium ble gitt med innleggelse av en venstrevendt dobbelt lumen tube, størrelse 35, 37 eller 39 FR. Ytterligere boluser med intravenøs propofol 0,3–0,5 mg/kg ble administrert for å opprettholde BIS <60 frem til intubasjon. En arteriel- kanyle ble lagt inn i a. radialis sinister (evnt. dexter) for å innhente presise hemodynamiske intraoperative data og for å følge vår lokale Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protokoll (Melloul et al., 2016).

Generell anestesi var standardisert og ble vedlikeholdt med propofol 50–150 µg/kg/min og remifentanil 0.05–0.3 µg/kg/min. Hypnotisk dybde ble opprettholdt for å oppnå mål BIS-verdier mellom 40–60. Hypotensjon, definert som en 20 % reduksjon i systolisk eller diastolisk blodtrykk fra de første målte verdiene i operasjonssalen eller et gjennomsnittlig arterielt trykk under 65 mmHg, ble behandlet med 50 - 100 µg fenylefrin, ellers 5 mg efedrin som bolusdoser eller noradrenalin etter behov. Ved behov fikk pasientene fentanyl 50 – 100 mikrogram om gangen som et supplement til remifentanil. De som ikke fikk premedikasjon, fikk også Paracetamol og NSAID om det ikke var kontraindisert. Det ble også gitt en dose ondansetron som kvalmeproylakse.

### 3. 11.2 Postoperativ prosedyre

Postoperativ smertelindring ble forordnet med multimodal analgesi til alle studiepasientene, på følgende måte: Paracetamol 0,5 - 1g x 4 om det ikke var kontraindisert på grunn av levercirrose, NSAIDs 15mgx3, max. 9 doser, hvis ikke kontraindisert, oxynorm iv 1-3mg v/titreringer, klonidin 150 mcg iv evt., langsom infusjon over 20 min, et peroralt opioid ble forordnet som evt. medikasjon; oxynorm 5mg og oxycontin 5-10mg. Det ble også ordinert morfin og ketamin intravenøst ved behov (avhengig av anestesilege). Pasienter som ble behandlet med sterke opioider før kirurgi, ville kunne trenge vedlikeholdsdosering og forsterket regime. Ved kvalme ble det forordnet odansetron 2

mg/ml, 4 mg. Ondansetron kunne gjentas etter 2-4 timer, metoklopramid 5 mg/ml 10 mg ble dosert i.v. inntil maks 3 pr døgn. Ny dose kunne gis etter 2 timer med oppmerksomhet på ekstrapyramidale bivirkninger (rigiditet, tremor). Hvis studiepasient fortsatt slet med kvalme, kunne man forsøke syklizin 50mg inntil x3 iv eller Dridol (droperidol) 0,625 -1,25 mg iv.

### **3.12 Datainnsamling**

Intraoperative NOL verdier ble hentet fra PMD 200 og overført til en kryptert minnepinne som ble utlevert fra Avdeling for kommunikajons-systemer i Helse Sør-Øst. NOL og hjertefrekvens ble registrert hvert femte sekund for hver pasient i løpet av anestesiperioden. Disse data ble deretter eksportert til et regneark (Excel, Microsoft).

Alle intraoperative data som alder, kjønn (menn 1, kvinner 2), anestesitid, operasjonstid, tumorbeliggenhet (dyp = 1, kapsel nær = 2), BIS gjennomsnitt, remifentanil (mg), propofol (mg), fentanyl (µg), ble hentet manuelt fra anestesijournal i Metavision og lagret i et excell ark. Alle postoperative data som postoperativ tid, NRS ved ankomst til postoperativ avdeling (NRS 1), ca. en time etter ankomst (NRS 2), ved avreise fra postoperativ (NRS 3), opioider (mg), klonidin (ja - 1, nei - 0), ketamin (ja - 1, nei - 0), NSAID (ja - 1, nei - 0) og antiemtikum (ja - 1, nei - 0) ble hentet manuelt fra postoperativ journal i Metavision og lagret i det samme excel arket.

### **3.13 Analyse av datamaterialet**

Ved hjelp av Excel (Microsoft) ble det beregnet median og range (minimum- og maksimumverdier) for dataene. NOL > 25 ble rapportert kumulativt i minutter for hver pasient. For statistiske analyser ble data analysert i Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 28.0. Korrelasjon mellom postoperative data (NRS ved ankomst, NRS etter ½ til 1 time, NRS ved avreise og opiat forbruk) og NOL > 25 ble stilt opp i spredningsdiagram. På grunn av et lite antall pasienter og skjevfordeling av dataene, valgte jeg ikke-parametriske statistiskemetoder. Spearman`s korrelasjonstest ble brukt for å beregne korrelasjonskoeffisient (R). Spearman-korrelasjon brukes når man ønsker å utforske styrken til forholdet mellom to kontinuerlige variabler. Dette gir en indikasjon på både retning (positiv eller negativ) og styrken i forholdet. En positiv korrelasjon indikerer at når en variabel øker, øker også den andre (Pallant, 2020, s. 138-142). Mann-Whitney U testen brukes til



sammenliknede analyser mellom grupper (Pallant, 2020, s. 236 - 240). Sammenlikning mellom gruppene ble gjort med 2-sidig T-test, der p-verdi  $\leq 0,05$  ble ansett som signifikant. Mann-Whitney U testen brukes til å teste for forskjeller mellom to uavhengige grupper på et kontinuerlig mål. Denne testen ble gjort for pasienter som hadde NOL > 25 for mer enn 10, 15, 25 minutter for å se om det var noen forskjell mellom dem. Det ble også laget et spredningsdiagram før man beregnet korrelasjoner (Pallant, 2020, s. 75 - 79).

## 4 Resultater

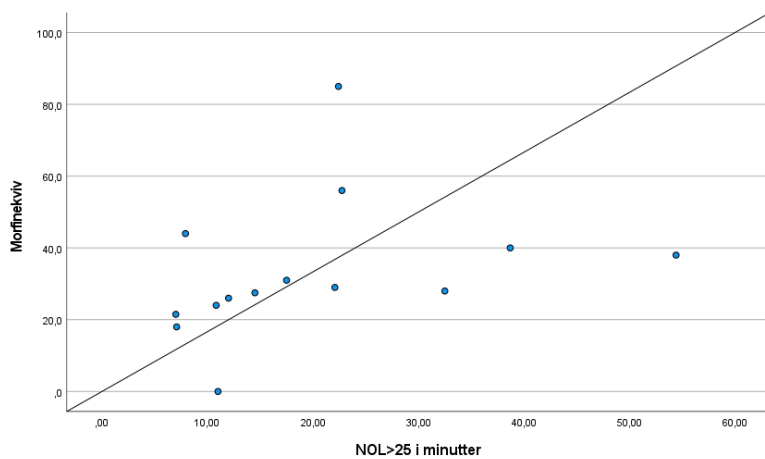
Dette kapitlet starter med å presentere en forenklet resultatoversikt. Deretter presenteres et spredningsdiagram mellom morfinekvivalenter og NOL>25, Spearman`s korrelasjonstest for NOL>25 og parametre som er viktige å forstå for å kunne besvare forskningsspørsmålene, som for eksempel sammenhengen mellom NRS en time etter ankomst på postoperativ avdeling og kapsel nære lesjoner. Etter hvert vil det også bli lagt frem andre relevante funn i forhold til problemstillingen og til slutt presenteres et interessant bifunn hentet fra studien.

Etter at samtykke var innhentet, ble 14 personer inkludert i studien. Utvalget bestod av ti menn (71,4%) og fire kvinner (28,6%) med median alder på 65 år. Den laveste deltakerens alder var 47 år, og den høyeste var 78 år (tabell 1). For en mer detaljert oversikt over resultater om studiepopulasjonen, diverse tider, dyp eller kapsel nær brenning av tumor, BIS (gjennomsnitt: 40,5), medikamentforbruk, samt gjennomsnitt, median, standardavvik, minimum og maksimumsverdier av bakgrunnsdata, vedlagte Excel-fil (vedlegg nummer 7).

**Tabell 1.** En forenklet oversikt over pasient id, alder, kjønn, kumulert tid for NOL>25 i minutter, NRS 2 (1/2 - 1 time etter ankomst på postoperativ avdeling) og tumorbeliggenhet.

Pasient id	Alder	Kjønn (M = 1 K = 2)	NOL>25(min)	NRS 2	Tumor beliggenhet Dyp = 1 Kapsel nær = 2
P1	78	2	14,5	6	2
P2	71	1	12,0	0	1
P3	55	2	22,8	7	1
P4	49	1	17,5	3	1
P5	58	2	11,0	0	1
P6	64	1	38,7	2	1
P7	74	2	10,8	5	2
P8	63	1	7,9	6	1
P10	61	1	22,4	5	1
P11	69	1	54,4	2	2
P12	73	1	7,0		2
P13	77	1	32,5	5	2
P14	67	1	7,1	5	2
P15	47	1	22,1	6	2
Median	65,5		16	5	
Minimum	47		7	0	
Maksimum	78		54,4	7	

Det ble laget et spredningsdiagram for å se samvariasjon mellom morfinekvivalenter og NOL > 25 i minutter. Spredningsdiagram (Figur 4) viser korrelasjon mellom postoperative morfinekvivalenter og NOL >25 i minutter. Datapunktene på figuren ser ut som om de ligger i en sigarform, med unntak av noen punkter. Dette tyder på en sterk korrelasjon (Pallant, 2020, s. 75 - 79). Endring i variabelen NOL > 25 i minutter fører til systematisk økning i morfin ekvivalenter. Punktene ligger slik at det dannes positiv korrelasjon. Referanselinjen viser en positiv korrelasjon (korrelasjonskoeffisient 0,626 og p-verdi 0,017) (Tabell 2).



**Figur 4.** Spredningsdiagram mellom postoperative morfinekvivalenter og NOL > 25 i minutter.

Korrelasjon mellom NOL > 25 og variablene NRS- skåre, operasjons- og anestesisvarighet, og medikamentforbruk er beskrevet i Tabell 2. Det var ingen signifikant sammenheng mellom NOL > 25 i varighet og smerteskåre på postoperativ avdeling. Man så tydelig at NOL > 25 var korrelert med postoperativt forbruk av morfin. Ingen signifikant korrelasjon mellom tumorbeliggenhet ble funnet.

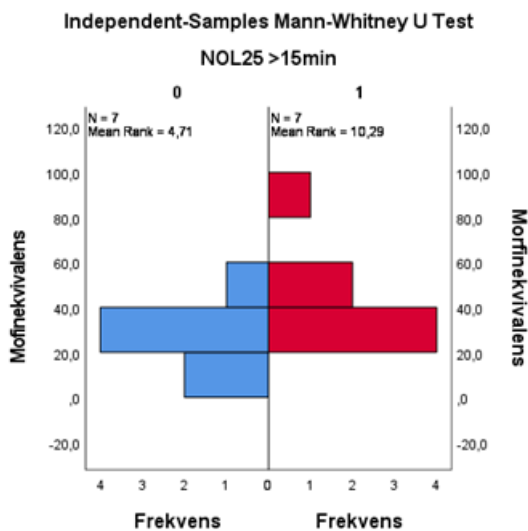
NOL > 25 var assosiert med lengre operasjonstid og lengre anestesisvarighet, dermed økte forbruk av remifentanil og fentanyl peroperativt (Tabell 2).

NOL > 25 var ikke assosiert med alder, BIS, forbruk av propofol, smerteskåre ved ankomst, etter en time eller ved avreise fra postoperativ avdeling og postoperativ tid (Tabell 2).

**Tabell 2.** Korrelasjon mellom kumulert varighet av NOL > 25 og observerte variabler.  $\rho$  angir korrelasjonskoeffisienter, med tilhørende p-verdier. N angir antall pasienter som er rapportert for hver variabel.

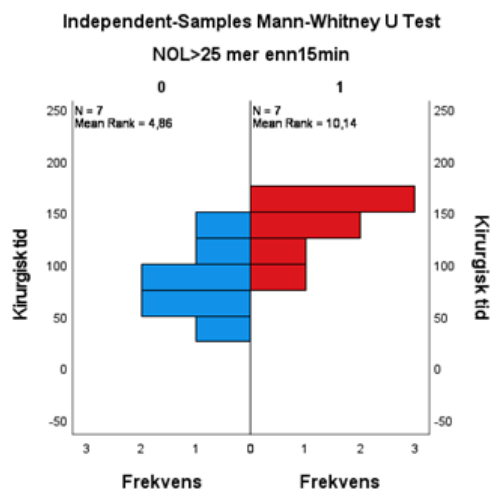
NOL>25	$\rho$	p-verdi	N
Alder	-0,16	0,59	14
BIS(Gjennomsnitt)	-0,07	0,81	14
Smerte v/ankomst PO(NRS1)	-0,060	0,85	12
Smerte 1 time etter ankomst PO(NRS2)	-0,08	0,78	13
Smerte ved avreise fra PO	-0,40	0,20	12
Anestesitid	0,65	0,01	14
Operasjonstid	0,69	0,01	14
Postoperativ tid	0,31	0,28	14
Remifentanal forbruk	0,59	0,03	14
Fentanyl forbruk	0,63	0,02	14
Propofol forbruk	0,45	0,10	14
Postoperativ morfin forbruk	0,63	0,02	14
Tumorbeliggenhet (dyp/kapsel nær)	-0,12	0,67	14

Pasientmaterialet ble delt inn etter varighet av NOL > 25 og sammenlignet de som hadde NOL > 25 i mer enn 15 minutter, med de som hadde NOL > 25 i mindre enn 15 minutter. Dette var for å undersøke om det var forskjell på gruppene med hensyn til postoperativt opiatforbruk. Mann-Whitney U test for postoperativ opiatforbruk for de som hadde NOL >25 i mer enn 15 minutter og de som hadde NOL > 25 i mindre enn 15 minutter er fremstilt skjematisk i Figur 5. Testen viser at de som hadde NOL > 25 i mer enn 15 minutter (rød søyle) hadde større postoperativt forbruk av morfinekvalenter, enn de som hadde NOL > 25 i mindre enn 15 minutter (blå søyle). Det var signifikant høyere opiatforbruk hos de med NOL > 25 i mer enn 15 minutter sammenlignet med de som hadde NOL > 25 i mindre enn 15 minutter ( $p = 0,011$ ) (vedlegg 8).



Figur 5. En skjematisk fremstilling av Mann-Whitney U test for opiat forbruk ved postoperativ avdeling (Pallant, 2020, s. 237).

De som hadde NOL >25 i mer enn 15 minutter hadde lengre kirurgi tid enn de som hadde NOL > 25 i mindre enn 15 minutter (Figur 6). Det var en signifikant lengre kirurgi tid hos de med NOL > 25 i mer enn 15 minutter sammenliknet med de som hadde NOL > 25 i mindre enn 15 minutter ( $p = 0,017$ ) (vedlegg 8).

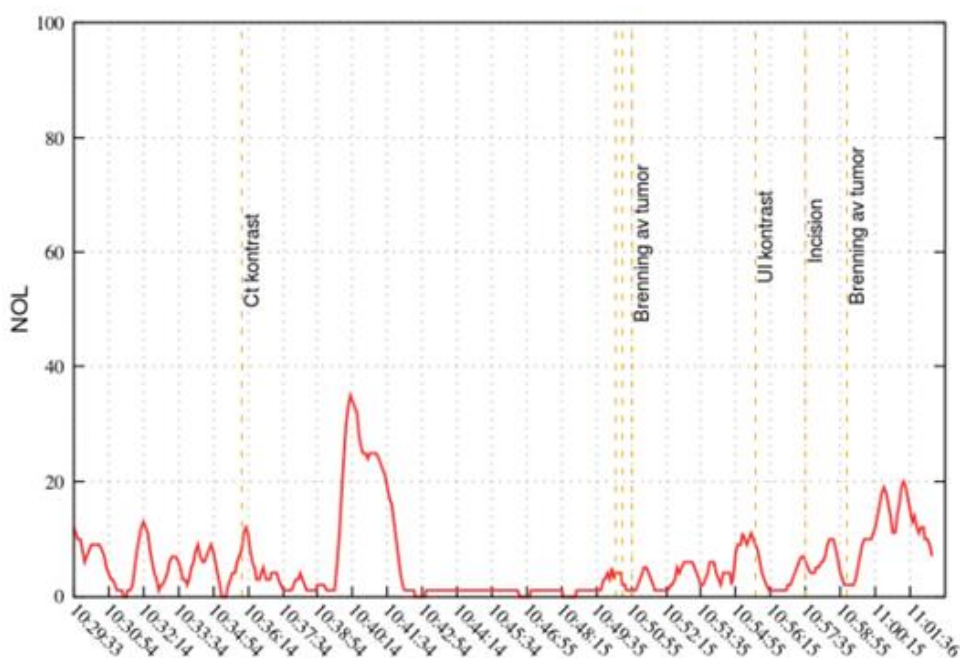


Figur 6. Mann-Whitney U test for kirurgisk varighet for de som hadde NOL > 25 i mer enn 15 minutter (røde søylene) og de som hadde NOL > 25 (blå søylene) i mindre enn 15 minutter (Pallant, 2020, s. 237).

Det var ingen signifikant forskjell mellom postoperativt opiatforbruk for de som hadde NOL > 25 i mer enn 10 minutter og de som hadde NOL > 25 i mindre enn 10 minutter ( $p = 0,456$ ) (vedlegg 8).

Det var ingen signifikant forskjell mellom kvinner og menn, tumor beliggenhet (dypt eller kapselnært) med hensyn til NOL > 25 i varighet. Det var heller ikke forskjell på forbruk av andre analgetika som klonidin postoperativt med hensyn til NOL > 25 i varighet. Det var ingen som fikk ketamin som postoperativ smertelindring. Det var heller ikke noe forskjell mellom tumor beliggenhet versus postoperativ smerteskåre eller forbruk av postoperative opiater (vedlegg 8).

En bi-observasjon ble gjort under studien. For å illustrere dette, vises et utsnitt av NOL kurve med merking av tidspunkt for prosedyrer lagt i oppgaven (Figur 7). Kurven viser at NOL stiger over 25 ved kontrast infusjon under CT (computertumografi) undersøkelse. CT kontrast markeringen ligger ca. to minutter før selve kontrast infusjonen startet. Grunnen til dette var at anestesisykepleiere som noterte ned merkingen måtte gå ut av operasjonsrommet for å beskytte seg mot stråling (strålehygiene tiltak).



Figur 7. Et utsnitt fra NOL kurve med merking av tidspunkt for prosedyrer. ( Eget bilde ).

## 5.0 Diskusjon

Denne studien undersøkte om intraoperativ nociseptive level (NOL) i intensitet og varighet har sammenheng med pasientens smerteintensitet postoperativt. For å drøfte resultatene fra studien vil jeg ta utgangspunkt i forskningsspørsmålene, og presentere hovedfunnene knyttet til hvert forskningsspørsmål. Til slutt vil jeg også drøfte et bifunn som var interessant.

### 5.1 Hvilket nivå ligger NOL- verdi på ved radiofrekvens-ablasjon?

I denne studien er NOL- verdier > 25 registrert fra 7 minutter, som den korteste tiden, til 54,4 minutter, som lengste tid ved radiofrekvens-ablasjon. Median tid for NOL > 25 er på 16 minutter. Dette tyder på at de fleste pasienter som gjennomgikk radiofrekvens-ablasjon av lever tumorer i denne studien, hadde moderat nociseptiv stimulus i noen tid under behandlingen. Tidligere forskning viser at NOL- verdien økte med 18 i gjennomsnitt ved intubasjon som er et intenst nociseptiv stimulus mens NOL- verdien økte med 8 ved hud incisjon som er et moderat nociseptiv stimulus (Martini et al., 2015). Bollag og kolleger (2018) fant at ved intubasjon (et sterkt nociseptiv stimuli) økte NOL- verdi med 10,2 punkter opptil ca. 40 i gjennomsnitt mens ved incisjon (et moderat nociseptiv stimuli) økte NOL- verdi med 13,9 punkter opptil ca. 25 i gjennomsnitt (Bollag et al., 2018). Ifølge leverandøren av Medasense PMD 200 kan NOL > 25 i mer enn ett minutt (enten det er konstant eller svingende) indikerer at pasienten trenger ytterligere smertestillende behandling (Longrois & Overdyk, 2021).

Det er nylig publisert en studie med bruken av intraoperativ NOL for å regulere nocisepsjon med fentanyl (Fuica et al., 2022). Dette var en randomisert studie som sammenlignet en gruppe som fikk fentanyl intravenøst på bakgrunn av måleresultater registrert med NOL med en annen gruppe pasienter som fikk fentanyl intravenøst på bakgrunn av måleresultater registrert med standard overvåking. Studien definerte standard overvåking med at det ble målt blodtrykk, puls, oksygen metning, overvåking av muskelaktivitet og gass konsentrasjon av sevofluran samt klinisk vurdering av pasienten (det ble presisert at de ikke brukte BIS eller EEG overvåking ved klinikken). Studien viste en median nedgang på 1,5 poeng i postoperativ smerteskåre i gruppen som ble overvåket med NOL apparatet peroperativt, sammenlignet med gruppen pasienter som ble overvåket med standard overvåking (Fuica et al., 2022). Resultatene fra denne studien indikerer dermed at



bruken av NOL intraoperativt kan bidra til å regulere nocisepsjonen intraoperativt og dempe smerter i den postoperative fasen..

Når det gjelder svaret på forskningsspørsmål 1, viste resultatene fra min studie at NOL- verdien ligger på et moderat nivå i noen tid ved radiofrekvens-ablasjon av lever tumor.

## **5.2 Hvilket nivå ligger postoperative smerter på etter radiofrekvens-ablasjon?**

Pasientene i studien hadde en gjennomsnittlig NRS- verdi på 1.5 (SD=1.5) ved ankomst postoperativ. Etter en time etter ankomst til postoperativ avdeling, varierte smerteskåren til pasientene fra 0 – 7. Dette tilsvarer en gjennomsnittlig NRS- verdi på 6.0 (SD= 2,4) (Vedlegg 7). Åtte av fjorten pasienter hadde imidlertid en NRS over 5. Det tilsvarer at det postoperative smertenivået til 57 % av studiepasientene var moderate eller sterke. Lindberg m.fl. (2020) fant ut at flertallet av pasientene og spesielt unge pasienter, opplevde moderat til alvorlig smerte (NRS verdi fra 4 til 10) etter åpen og minimalt invasiv kolorektal kirurgi, til tross for at de fulgte ERAS perioperativt program. De uttrykte behov for en effektiv og individualisert analgesi etter kolorektal kirurgi, siden den individuelle smerteresponsen på kirurgi er vanskelig å forutsi (Lindberg et al., 2020). ERAS ble også brukt som standard program i denne studien. Det kan også være aktuelt med mer individualisert analgesi til pasienter som gjennomgår radiofrekvens-ablasjon av levertumor, fordi mange av pasientene i denne studien rapporterer moderate til sterke smerter postoperativt og har ikke fått tilfredsstillende smertelindring. Dette kan også sees ved at 6 av studiens pasienter hadde økning på NRS- skåre fra ankomst til ½ til 1 time på postoperativ avdeling, 2 av dem hadde en minking på NRS- skåre på 2 mens andre hadde ingen endring eller en reduksjon på 3 i NRS- skåre (Vedlegg 7). Anbefalingen er at pasientenes smertenivå skal ligge på NRS- skåre på 3 eller mindre for at pasienten skal være tilfredsstillende smertelindret (Zalon, 2014).

Ning og Karmaker (2011) fant ut at perkutan radiofrekvens-ablasjon (PRFA) av leversvulster utført under thorakal paravertebral blokade (en form for lokalbedøvelse) og intravenøs sedasjon kan forårsake moderat til alvorlig smerte for pasientene intraoperativt. Deres forskning viste gjennomsnittlig NRS-verdier på 1.4 (SD = 1.9) under innsetting av ablasjonsnålen mens smerteintensitet under terapeutisk brenning var moderat til alvorlig, med en gjennomsnittlig NRS

på 5.0 (SD=3.3) (Ning & Karmakar, 2011). NRS-skåre på 5 defineres som moderat sterke smerter (Dworkin, 2005).

Pasientene til Ning & Karmakar (2011) hadde minimale postoperative smerter med gjennomsnittlig NRS-verdier på 2.0 (SD = 2.5). De beskrev også at disse pasientene hadde lite smerter 24 timer etter operasjon og var veldig fornøyde (Cheung Ning & Karmakar, 2011). Våre studiepasienter hadde gjennomsnittlig NRS-verdier på 6.0 (SD= 2.4) en halv til en time etter ankomst ved postoperativ avdeling. Dette indikerer at studiepasientene våre hadde moderate smerter postoperativt i motsetning til Ning & Karmakers (2011) pasienter. Denne forskjellen i smerteskåre kan kanskje forklares med at våre pasienter fikk generell anestesi under radiofrekvens-ablasjon, mens pasientene i Ning & Karmakers studie (2011) fikk thorakal paravertebral blokade. Thorakal paravertebral blokade kan være et supplement for å redusere pasienters postoperative smerteintensitet. Det kan også forkorte postoperative oppholdstiden til pasienter som gjennomgår radiofrekvensablasjon av levertumor. Greengrass et. al (1996) fant ut at samtlige pasienter som gjennomgikk brystkreft kirurgi, og fikk thorakal paravertebral blokade, ble overflyttet til en intermediær avdeling uten å bli innlagt på postoperativ avdeling (Greengrass et al., 1996). Hvis det skal være et supplement må man være oppmerksom på eventuelle komplikasjoner som kan oppstå som f.eks. utilsiktet punktering av blodkar, lavt blodtrykk, blodansamling i vev, smerter ved stedet der punktering skjer, tegn på epidural eller intratekal spredning, pleural punktering og punktering av lunger (Naja & Lönnqvist, 2001).

Oppsummert ligger intraoperativ NOL i intensitet og varighet gjennomsnittlig på et moderat nivå hos pasienter som gjennomgikk radiofrekvens-ablasjon av lever tumor. De hadde også gjennomsnittlig moderat smerteintensitet postoperativ som viser at de ikke var tilfredsstillende smertelindret. Dette kan indikere at postoperative smerteintensitet kan ha en direkte sammenheng med intraoperativ NOL i intensitet og varighet.

### 5.3 Er det noen sammenheng med intraoperativ NOL og pasientens postoperative smerteintensitet?

De postoperative smertescoringer som var gjort ved ankomst, en halvtime til en time etter eller ved utreise fra postoperativ avdeling viste ingen korrelasjon med intraoperativ NOL.

Det var imidlertid en positiv korrelasjon mellom høy NOL ( $\geq 25$  i mer enn 15 minutter) og økt postoperativt opiatforbruk. Dette kan være en indirekte indikator på at høy peroperativ NOL av en viss kumulativ varighet er forbundet med økt postoperativ smerte ved at pasientene trengte mer opioider for å få lindret smertene postoperativt. Dette støttes av at NOL ( $\geq 25$  i mer enn 10 minutter) ikke viste noen korrelasjon med postoperativ opiatforbruk. Årsaken til at økt intraoperativ NOL korrelerer med økt postoperativ opiatkonsum, men ikke med rapportert smerte kan være sammensatt.

Når det gjelder smertestillende medikamenter som ble administrert intraoperativt, var dette det kortidsvirkende opiatet remifentanil, og det mer langtids virkende opiatet fentanyl. Begge disse medikamentene viser en positiv signifikant korrelasjon med NOL peroperativt.

Peroperativ bruk av opioider kan gi hyperalgesi. For å støtte denne argumentasjonen viser jeg til økt smerte etter kirurgisk prosedyre og bruk av remifentanil peroperativt. Dette er forklart med at bruk av remifentanil kan føre til akutt opioidtoleranse og hyperalgesi (Guignard et al., 2000). En annen grunn kan være at remifentanil (korttidsvirkende opioid) infusjon administrert intraoperativt har så kortvarig effekt at det kreves en «innhentings»-periode der smerteintensitet til pasienten er høyere slik at mer smertestillende midler kreves postoperativt. En slik «innhentings» periode oppstår ikke når konvensjonelle opioider (mer langtidsvirkende) benyttes som en del av anestesen (Wu et al., 2019). De fleste av våre pasienter fikk fentanyl i slutten av anestesen, og noen fikk dette underveis også, men dosen har kanskje ikke vært tilstrekkelig for å ha god nok effekt postoperativt. Tre av pasientene i studien fikk ikke fentanyl (Vedlegg 7). Årsaken til dette kan være at disse pasientene hadde forholdsvis kortere kirurgisk tid, ikke viste tegn til nocisepsjon eller behov for smertelindring. En evidensbasert systematisk gjennomgang av remifentanil-assosiert opioidindusert hyperalgesi viser at remifentanil relatert opioid indusert hyperalgesi eksisterer. Det er imidlertid ikke vist noen en sammenheng mellom bruk av remifentanil og økt opioidforbruk (Rivosecchi et al., 2014).

Grunnen til dette kan være at remifentanil relatert hyperalgesi er løst ved å bruke andre ikke opioide analgetika som ketamin og klonidin (Ngurah Mahaalit Aribawa et al., 2017; Salengros et al., 2011)

En annen faktor som påvirket den postoperative smerteintensiteten, var forbruk av smertestillende medikamenter postoperativt. Opioider var de første smertestillende medikamentene studiepasientene fikk postoperativt. Ved smerter ble det administrert intravenøse, perorale, kortidsvirkende og langtidsvirkende opioider. Postoperativ smerte vurderes best over tid ved gjentatte målinger i forbindelse med administrering av analgetika (Filipi et al., 1996). I denne studien ble den totale opioidmengden i den postoperative fasen registrert. De smertestillende opiatene ble omregnet til morfin ekvivalenter og ble brukt som en kovariat i gruppesammenlikningene. En positiv signifikant korrelasjon med intraoperativ NOL og forbruk av opiater kan være en indikator på at det er en sammenheng mellom NOL og postoperativ smerte.

Når det gjelder klonidin fikk de fleste studiepasientene (4 av 5) som hadde høyere NRS enn 5 fikk klonidin som supplement til opiater postoperativt. Tidligere studie viser at klonidin reduserer postoperativt opioid behov, når det brukes intravenøst eller intraperitonealt rett før man flytter pasientene til postoperativ avdeling (Gupta et al., 2021). En annen studie favoriserer også klonidins smertestillende effekt. Pasienter som fikk klonidin, krevde mindre morfin enn pasienter i kontrollgruppen. Gruppen som fikk klonidin hadde også reduksjon i kumulativ dose med opioider postoperativ og mindre forbruk av opioid analgetika i den perioperative perioden (Silva et al., 2022). Dersom disse fem pasientene i vår studie ikke hadde fått klonidin, ville de muligens hatt et enda større forbruk av opioider postoperativt. Det jeg ikke hadde data om er om de pasientene som ikke fikk klonidin, manglet en forordning for å administrere klonidin ved behov postoperativt. Det var fem av fjorten pasienter som fikk klonidin som ekstra postoperativ smertestillende medisin (Vedlegg 7). At pasientene i studien fikk ekstra smertestillende som klonidin kan også være med på styrke mistanken om at «det vanlige» smerteregime ikke er tilfredsstillende for alle pasienter. Det var ingen korrelasjon mellom intraoperativ NOL og postoperativ forbruk av klonidin, men i og med det var så få som fikk klonidin må resultatet tolkes med forsiktighet. Av de fem som fikk klonidin hadde fire av dem en NRS- skåre på over 6 en halvtime til en time etter ankomst på postoperativ avdeling. Dette viser at de hadde behov for tilleggsmedikamenter utover «det vanlige» smerteregime (vedlegg 7).

Faiz et. al (2017) undersøkte hvordan anestesydybden påvirket postoperativ smerte ved laparoskopisk reseksjon av galleblære. I denne dobbeltblindete kliniske studien ble 60 pasienter som gjennomgikk laparoskopisk reseksjon av galleblære tilfeldig delt inn i to grupper: 1. lav bispektral indeks (L-BIS=35–44) og 2. høy bispektral indeks (H-BIS=45–55). Anestesiprotokollen var den samme for begge gruppene (propofol og remifentanil). Smerteintensiteten (i hvile og under hoste) ble evaluert basert på den visuelle analoge skalaen ved den postoperative fasen og 8, 16 og 24 timer etter operasjonen. De fant ut at generell anestesi med propofol og remifentanil med lav BIS ga mindre behov for ekstra smertestillende medikament samt mindre kvalme og oppkast postoperativt sammenlignet med anestesi med høy BIS (Faiz et al., 2017). Søvnedybden til pasientene i denne masterstudien ble også registret med BIS. Pasientene hadde en gjennomsnittlig BIS verdi på 40,5 (SD = 4.0). Dette viser at søvnedybden var tilstrekkelig dyp og det kan antas at forbruket av opiat er postoperativt ikke skyldes for lett anestesi.

Som beskrevet i kapittel 3.3. er NRS et av de beste instrumentene som brukes for å kartlegge postoperativ smerteintensitet (Turk & Melzack, 2011).

Enkelte eldre pasienter kan tro at "gode pasienter" ikke rapporterer smerte Cagle & Bunting (2017). Slike tanker kan gjøre den eldre motvillig til å rapportere symptomer. Andre aldersrelaterte barrierer for bruk av analgetika kan også påvirke folks vilje til å rapportere symptomer. For eksempel, høyere alder har blitt assosiert med økt frykt for opioidtoleranse og avhengighet, samt troen på at medisiner bør spares for mer "alvorlige" smerter (Cagle & Bunting, 2017; Turk & Melzack, 2011, s. 243). I studiepopulasjon var det fem personer som var over 70 år. Grensen for eldre i Norge settes ofte ved 65 til 70 år (Tønnessen, 2022). Hvis dette er faktorer som har påvirket pasientenes uttrykk for smerte og smerterapportering, kan det ha gitt en underrapportering av smerteintensiteten og være en mulig forklaring på at vi ikke fant en sammenheng mellom NOL og NRS-smerteskår.

Det var noen pasienter som ikke var etnisk norske i min studiepopulasjon. Fordi kulturell bakgrunn er en variabel som jeg ikke har inkludert i mitt datamateriale, kan jeg ikke gå dypere inn i diskusjonen om dette. Det er likevel en mulighet for at kulturelle faktorer kan ha vært med å påvirke både smerteuttrykk og NRS- skårene. I denne studien, med så få respondenter, ville det

likevel ha vært vanskelig å påvise om denne variabelen ville ført til en økning eller reduksjon i NRS-skåre (Johannessen, 2019).

Når og hvor hyppig smerteskåring blir gjennomført er en dimensjon som kan påvirke nøyaktigheten av målingen. Kortere tidsperioder mellom målinger øker nøyaktigheten for vurdering av akutt smerteintensitet (Turk & Melzack, 2011). Det ble gjort smertemålinger tre ganger i den postoperative fasen. Denne fasen varte mellom to til fire timer. Tre målinger i løpet av denne tiden skal være tilstrekkelig til å fange opp behov for behandling av postoperative smerter. De tre målingene skjedde omtrent i samme tidsperiode under pasientens postoperative opphold. Eventuelle ekstra vurderinger av smerte kunne vært utført av de postoperative sykepleierne relatert til pasientens ansiktsuttrykk og kroppsråk (Turk & Melzack, 2011, s. 117) eller sykepleierne kunne ha utført en raskt NRS-skåring uten at det ble registrert. Dette kan også være en forklaring på at det økte postoperative opiatkonsumet korrelerte med NOL, mens NRS-skåringene ikke korrelerte med NOL.

Werner et al. (2019) beskriver at noen pasienter misforstår smerteskalaen at de kan ha byttet om på endepunktene. Pasienten kan da svare 4 istedenfor 6 og dermed blir registrert med en for lav NRS-skåre. Dette kan også være en årsak at det var en korrelasjon mellom NOL og NRS postoperativt.

I forbindelse med innføring av masteroppgaveprosjektet ble det holdt et informasjonsmøte for sykepleierne på postoperativ avdeling om protokollen. Her ble sykepleierne motivert til bruk- og registrering av NRS-skår for smerte postoperativt. Det ble presisert at denne skåringen var viktig for studiens gjennomføring og resultat. Informasjonen ble gjentatt etter forespørsel fra fagsykepleier på postoperativ avdeling. På tross av gjentatte informasjon var det fortsatt vanskelig å få alle sykepleierne på postoperativ avdelingen til å benytte NRS. Hos to pasienter ble ikke NRS registrert i det hele tatt. En årsak kan være praktisk, som at sykepleierne ved postoperativ avdeling hadde glemt å utføre registreringen. Usikkerhet rundt hvordan man bruker en skala ble uttrykt som en annen mulig årsak til at de unnlot å bruke NRS-skåring.

Dette samsvarer med en studie gjort av Wikström et al. (2014) hvor det ble beskrevet at det var en risiko for at sykepleierne la sine egne verdier til pasientens vurderinger. I samme studie ble det også

nevnt at pasientene sammenlignet sine vurderinger med andre pasienter. Manglende utdanning og opplæring kan være årsak til at sykepleierne velger å ikke bruke smerteskalaer (Wikström et al., 2014).

Videre omtaler Wikström et al. (2014) at manglende bruk av NRS kan relateres til erfaring og alder, eldre sykepleiere med lang erfaring ble beskrevet som mer sannsynlig å bruke andre tilnærminger enn smerteskalaer ved screening av smerte. Smerteskåring ble beskrevet av disse sykepleierne som «slik pleier jeg å gjøre det» (Wikström et al., 2014). Dette kan også være en mulig forklaring på hvorfor noen av sykepleierne ikke brukte NRS.

I studien fra Wikström et al. (2014) opplevde noen av sykepleierne at det var vanskelig å få gjennomført skåringen, som en forklaring på hvorfor de ikke hadde brukt NRS-skåringen. Smertescreeninger med definerte intervaller ble oppfattet som vanskelige å gjennomføre, fordi pasientenes ulike behov for oppmerksomhet er relatert til pasientens personlighet, opplevde smerter, varighet av legemidler gitt og mulige bivirkninger (Wikström et al., 2014). Under informasjonsmøte var det kommet et uttrykk om at det kunne bli vanskelig å gjennomføre pasientens oppholdstid ved postoperativ avdelingen, dersom det blir for kort opphold. Wikström et al. (2014) viser til mangel på bruk av NRS som her kunne blitt påvirket av andre pleierutiner. Sykepleierne uttrykte et behov for å kombinere skåringen for smerte med andre pleierutiner (Wikström et al., 2014). Sykepleierne på postoperativ avdeling ble bedt om å ta smerteskåring tre ganger i løpet av det postoperative oppholdet etter radiofrekvensablasjon i masterstudien. Antall målinger på kort tid kunne ha vært en ulempe for sykepleierne, fordi det kunne ha forstyrret deres vanlige rutiner.

God beskrivelse av protokoll for studien og oppmuntring fra ledelsen ble uttrykt som stimulerende faktorer i vår studie. Det er viktig å lage enkle rutiner for smertescreening og det ble understreket at implementering av nye rutiner er ressurskrevende. Dette støttes av Wikström et al., (2014) som beskriver at ledelse og lokale retningslinjer på postoperativ avdelingen påvirket utførelsen av smerteundersøkelser. Overvåking av journaler på papir ble oppfattet å styrke etterlevelsen av rutiner, mens utilstrekkelige dokumentasjons muligheter i elektronisk journal ble beskrevet som en potensiell risikofaktor ved foreskriving av smertebehandling (Wikström et al., 2014).

Det finnes digitaliserte versjoner av NRS med bruk av smart telefon for måling av postoperative smerter (Chiu et al., 2019). Når pasienten evner å bruke slike digitaliserte verktøy kan det bli enklere for sykepleieren å følge med og iverksette tiltak relatert til NRS-skåringen. Hvis en bruker det, er sykepleieren nødt til å følge med og iverksette tiltak i forhold NRS-skåring. Hvis en bruker digitaliserte versjon, kan overføring av NRS skårene foregå automatisk til pasientens journal-systemer. Ved riktig veiledning og bruk kan dermed digitale verktøy føre til bedre- og flere registreringer av NRS-skåre (Werner et al., 2019).

Oppsummert viste studien min ingen direkte sammenheng mellom intraoperativ NOL og pasientens selvrapportert postoperative NRS.

## **5.4 Er det noen sammenheng mellom intraoperative NOL og kapsel nære lesjoner?**

En hypotese var at man kunne forvente økt NOL verdi for de pasientene som fikk utført radiofrekvens-ablasjon på kapsel nære lesjoner. Ifølge Caremani (2013) og Pratt (2022) oppstår vanligvis sterkere smerter der hvor svulsten er kapsel-nær enn når svulsten ligger dypt i leveren. Dette forklares med at store lever-tumorer strekker på leverkapselen (Pratt, 2022). Vi fant ingen forskjell i NOL verdier enten tumors beliggenhet var dyp eller kapsel-nær. Forklaring på dette kan være at anestesisykepleierne som gir smertestillende under radiofrekvens-ablasjon tar hensyn til dette og gir en kontrollert antinocisepsjon slik at beliggenheten til svulsten ikke påvirker NOL-verdiene. En annen forklaring kan være at brenningen som foregikk ved ablasjonen kunne ha forårsaket nociseptiv stimuli nær kapsel-område ikke bare for de med svulster nær kapselen, men også for de med svulster som lå unna kapselen (Adam & Mueller, 2008, s. 168). Det var heller ingen forskjell mellom tumor beliggenhet og postoperativ smerteintensitet eller postoperativ forbruk av opioider.



## 5.5 Kan CT kontrastmiddel gi en sterk nocisepsjon ved radiofrekvens-ablasjon?

NOL er et nytt apparat som skal gi en verdi utfra fysiologiske endringer som kan være betinget i nocisepsjon. Hensikten med utprøvingen av denne nye teknologien var å teste dette i en klinisk sammenheng for å se om apparatet virker hensiktsmessig.

Om NOL- stigning skyldes hemodynamisk variasjon, temperatur, hudkonduktans eller en kombinasjon av disse faktorene som ikke skyldes nocisepsjon vil det kunne gi et falskt positivt resultat. Det vil si at apparatet tolker dette som nocisepsjon når det ikke er det. Dersom injeksjon av CT-kontrast medfører vaskulære responser som i sin tur kompenseres av hemodynamiske reflekser, vil dette kunne medføre en slik falsk positiv verdi. Siden intravenøsinjeksjon av CT-kontrast oftest gis til våkne pasienter skulle man tro at en eventuell smertefull respons på kontrast-injeksjon ville vært avdekket og problematisert allerede, siden intravenøs kontrast har vært i bruk i mange år. Denne bi-observasjonen av økning i NOL-verdien i forbindelse med intravenøs injeksjon av CT-kontrast er derfor interessant. Bifunnet kan si noe om situasjoner der det skjer fysiologiske endringer som kan feiltolkes av apparatet som nocisepsjon.

I denne studien er intervensjonene like (RF ablasjon og CT- kontrast), men det kan tenkes at det finnes liknende situasjoner der det under prosedyren gjøres en intervensjon mekanisk eller medikamentelt som gir liknende responser som kan feiltolkes som nocisepsjon. Ved samme avdeling utføres andre kirurgiske prosedyrer med samtidig bruk av CT kontrastmiddel.

Hemodynamikken endres ved for eksempel ballongdillatasjon av store arterier, men endringen tolkes ikke som nocisepsjon. Ved samme avdeling utføres andre kirurgiske prosedyrer med samtidig bruk av CT kontrastmiddel. Likedan drives det også med aktiv senkning eller heving av blodtrykk på grunn av prosedyrens art. De hemodynamiske endringene skjer på grunn av medikamenter og ikke på grunn av nocisepsjon. Med andre ord, man må være forsiktig med å overføre resultater fra en bestemt kirurgisk prosedyre på hvor god NOL- verdien er til å beskrive nocisepsjon, til andre typer prosedyrer. I moderne behandling brukes i økende grad hybridmetoder med intervensjon og ulike typer avbildning, med og uten kontrastmidler. I denne typen prosedyrer kan validiteten av NOL-verdien være begrenset fordi man påfører pasientene andre typer fysiologiske endringer ved for

eksempel bruk av kontrastmidler. Det er viktig å være oppmerksom på denne type kilder til feiltolkninger.

## 6.0 Metode diskusjon

Dette kapittelet starter med beskrivelsen av forskerens uavhengighet, generalisering av resultatet til populasjonen samt studiens reliabilitet og validitet. Deretter beskrives studiens styrker og svakheter.

### 6.1 Forskerens uavhengighet

Forfatteren er ansatt som anestesisykepleier ved studiestedet og er ansvarlig for medisinsk teknisk utstyr ved samme sted. Forskeren har ingen tilknytting til firmaet som eier NOL apparatet. Det er ingen økonomisk bistand, støtte fra firmaet eller noen andre instanser for å gjennomføre studien. Apparatet er utlånt av firmaet til avdelingen ved forskers arbeidsplass med tanke på å innføre apparatet i sykehusene i Norge. Engangs utstyr som brukes til studien kjøpes inn av avdelingen etter sykehusets vanlige vilkår for innkjøp.

### 6.2 Generalisering til populasjonen

På verdens basis i 2020 var det 905.677 personer som ble diagnostisert med lever kreft hvorav 632.320 menn og 273.357 kvinner (cancer, 2020). Dette utgjør 70 % menn og 30 % kvinner. I Norge i 2020 var det 377 personer som ble diagnostisert med lever kreft hvorav 245 menn og 132 kvinner (Kreftforeningen, 16. februar 2021). Dette utgjør 65% menn og 35% kvinner. I denne studien er det 71 % menn og 29% kvinner, og utvalget har dermed tilnærmet lik kjønnsfordeling som populasjonen. Studien er et stratifisert sannsynlighetsutvalg som gir mulighet for generalisering til populasjonen. Det ble valgt et utvalg innenfor pasienter som skulle opereres for radiofrekvensablasjon av lever tumor på en bestemt avdeling. Polit & Beck (2020) kaller dette et stratifisert målrettet utvalg, hvor det velges tilfeller innenfor definerte strata (Polit & Beck, 2020, s. 701). Et utvalg må imidlertid være stort nok til at resultatene kan generaliseres til resten av populasjonen (Foldnes et al., 2018, s. 35). Denne studien var kun basert på 14 pasienter. Dermed kan ikke funnet i studien generaliseres til populasjonen, men studien har gitt et viktig grunnlag for videre studier.

Det er fortsatt behov for å forske rundt temaet om intraoperativ «nociseptive level (NOL)» i intensitet og varighet har sammenheng med pasientens smerteintensitet postoperativt fordi studien har et veldig lite utvalg. Nye studier med større pasientpopulasjon er nødvendig. Fremtidige studier bør være multisenter studier for å sikre et større utvalg og øke ekstern validiteten. Man bør også gjennomføre en styrkeberegning eller antallsberegning av utvalget for å finne ut om hvor stort utvalgs størrelsen bør være for at studien skal ha klinisk betydning.

En NOL måling som er validert på våkne pasienter vil også være et viktig supplement til måling av postoperativ NRS. Dette kan styrke en eventuell fremtidig studie om sammenligning mellom intraoperativ NOL og postoperativ smerteintensitet. Ifølge produsenten er de i gang med videre utvikling og implementering av validerte løsninger for å måle nocisepsjon og smerte hos både våkne og sovende pasienter for å forbedre den kliniske nytten av NOL gjennom hele pasient forløpet (Medasense, 2020).

### **6.3 Reliabilitet og validitet**

For å få studieresultater med god reliabilitet og validitet er det viktig med riktig metodevalg og studiedesign (Polit & Beck, 2020, s. 361). Jeg har valgt å bruke kvantitativ metode og gjennomføre en prospektiv studie på et sykehus.

Blinding innebærer å skjule informasjon for deltakere, for eksempel for de som samler inn data, anestesisykepleiere og postoperative sykepleiere for å forbedre objektiviteten og minimere forventningsbias (Polit & Beck, 2020, s. 261). I denne studien var pasientene blindet fordi NOL ble målt under anestesi og pasientene visste ikke om det hadde vært sterke nociseptive stimuli under kirurgien eller ikke. Anestesisykepleiere var blindet for NOL måling ved at apparatet var maskert. De administrerte med andre ord anestesi uten å kjenne til målte NOL verdiene peroperativt. Sykepleierne på postoperativ fikk heller ikke vite om NOL verdier under anestesen slik at de var avhengig av NRS-skåre og egne observasjoner for å vurdere pasientens smerteintensitet. Slik blinding av pasienter og sykepleiere kan som nevnt, forhindre at forventninger om utfall kunne påvirke utfallet (Polit & Beck, 2020, s. 261).

Innsamlede datas nøyaktighet og pålitelighet vises ved reliabilitet. Den ene måten hvor reliabiliteten kan undersøkes er å se på stabiliteten. Med stabilitet menes det her om at en kan gjennomføre den samme undersøkelsen til et utvalg to ganger for og deretter å sammenligne resultatet. Stabiliteten vil være god og det vil være høy reliabilitet, hvis resultatet av de to undersøkelsene stemmer overens (Polit & Beck, 2020, s. 434). I min studie er det umulig å gjøre samme intervensjon på det samme utvalget to ganger. Da må pasientene gjennomgå radiofrekvens-ablasjon på nytt igjen. Det kan imidlertid være mulig å gjennomføre en tilsvarende studie på en ny gruppe med pasienter som skal gjennomgå radiofrekvens-ablasjon på samme studiested. Det er det nærmeste vi kan komme for å teste reliabilitet. Reliabiliteten økes også ved å sikre datafilen er korrekt og uten feil og at selve dataoverføringen er gjort riktig. I denne studien er fremgangsmåten også dessuten beskrevet detaljert slik at det skal være mulig å gjennomføre en tilsvarende studie. All nødvendig forhåndsinformasjon lagt ved i vedlegg og tilgjengelig for allmenheten.

En annen måte å teste reliabilitet på er at to forskere innhenter data fra samme intraoperativ NOL. Om de to forskerne kommer fram til samme resultat vil det vise seg at studien har høy reliabilitet. Denne teknikken med to uavhengige personer som innhenter data, kunne også vært videreført inn i den postoperative fasen. Denne måten å teste reliabilitet på betegnes som interreliabilitet og diskuteres nærmere i pkt 6.5 nedenfor.

## **6.4 Styrker i studien**

En styrke for studien er at forfatteren arbeider på en avdeling hvor andre medarbeidere også driver med pasient relatert forskning. Jeg kunne dermed enkelt få råd og veiledning fra erfarne klinikere og forskere om hvordan kliniske studier planlegges og utføres.

Enkel tilgang til studiepopulasjon er en annen styrke for studien. Det gjorde at jeg fikk direkte kontakt med pasienter som kunne inkluderes i studien. Hvis jeg ikke hadde har en slik direkte tilgang til studiepopulasjon, måtte jeg ha oppsøkt andre steder for å få tilgang. Dette ville ha gjort det mer komplisert å få planlagt og gjennomført studien på en kvalitetssikret og standardisert måte. Fordi jeg er ansatt på avdelingen der studiepasientene ble behandlet, hadde jeg også mulighet til å ha direkte og hyppig kontakt med klinikerne og annet støttepersonell som deltok i studien. Dette

bidro til at jeg raskt kunne gi eller få informasjon relatert til studien. Min tilknytning til avdeling som studien pågikk gjorde det også enkelt å skaffe nødvendig engangsutstyr på en rask måte.

Blant funnene så man økt postoperativt forbruk av opioider hos dem med høye NOL-verdier over en viss tid. Dette kan være en pekepinn at et individualisert regime for smertebehandling er viktig. Avdelingen der studien ble gjort vurderer nå hvorledes man kan gjøre dette. Denne studien har gitt et kunnskapsbidrag inn mot pasientbehandlingen, og dermed kan studiens resultat ha påvirket praksis. Slike studier kan altså ved siden av å prøve ut nytt medisinsk-teknisk utstyr på en systematisk måte, også være pådrivere for å vurdere eventuelle endringer i pasientbehandlingen.

## 6.5 Svakheter i studien

En svakhet i studien er at NOL utstyret ikke hadde teknologi som gjorde det mulig å overføre NOL verdier direkte til pasientmonitoren. Jeg måtte bruke en ekstra sikret harddisk utlånt fra sykehuset for å overføre NOL dataene til en Excel-fil. Dette førte til at jeg manuelt måtte plote inn verdiene fra det elektroniske journal systemet sammen med NOL verdiene i Excel-filen. Her måtte jeg sjekke flere ganger og være svært nøyaktig for å få gjort det riktig. Hvis det ikke utføres nøyaktig, kan det påvirke reliabiliteten. Som tidligere nevnt, ville det ideelle imidlertid vært at to personer hadde fått REK godkjenning til pasientjournal tilgang og gjort plottingen dobbelt kontrollert. Dette ville imidlertid være svært ressurskrevende og ble ikke gjennomført. Arbeidet med datasettet var tidkrevende og kunne vært utført på en enklere måte. Det er også ønskelig med et fulldigitalisert NOL apparat som kan kommunisere med eksisterende pasient overvåkningssystemer og elektroniske pasient journaler. Et samspillende system er nødvendig for at NOL data blir registret etter Helsepersonelloven § 39 som sier at den som yter helsehjelp er pliktig til å nedtegne eller registrere opplysninger i en journal for den enkelte pasient (2011). I følge ” Norsk standard for anestesi” (Norsk anesthesiologisk forening og Anestesisykepleiernes landsgruppe av Norsk sykepleierforbund) skal anestesisykepleier utføre komplett og nøyaktig dokumentasjon av relevant informasjon og bidra med tilgjengelig informasjon for gjennomgang i ettertid, samt grunnlag for forskning (NSF, 2020). Siden all dokumentasjon pågår digitalt i elektronisk anestesijournal har ikke sykepleierne som gir anestesi mulighet til å notere NOL verdier i samme anestesijournal. Leverandøren av apparatet må sørge for at det er mulighet til å registrere NOL verdiene manuelt eller automatisk i den elektroniske anestesijournalen.

NRS- skåre av eldre personer kan være utfordrende, fordi eldre kan ha kognitiv svikt forårsaket av for eksempel demens. Dette medfører at personens evne til å delta i smertevurderingen blir vanskeligere. NRS-skåringen kan bli enda vanskeligere, når pasienten har våknet etter anestesi og er preget av sløvhet. Mild kognitiv svikt og normale aldersrelaterte endringer i kognitive prosesser kan også forstyrre forståelsen av spørsmål og instruksjoner. Som et resultat kan eldre mennesker i mindre grad enn yngre mennesker tolerere byrden med vanskelige vurderingsøker (Turk & Melzack, 2011, s. 243). Modifikasjon av vurderingsprotokoller (f.eks. legge til pauser og gi forenklete informasjon) kan være nødvendig for å forbedre kvaliteten på målingen. Jeg bestemte tidlig å ekskludere pasienter over 80 år med tanke på eventuelle kognitiv svikt som kunne gjøre datainnsamlingen usikker. Det kan imidlertid ha vært noen studiepasienter som hadde milde kognitiv svikt uten at jeg eller behandlende lege oppdaget dette før radiofrekvens- ablasjon skulle utføres. Skjult mild kognitiv svikt er vanlig etter det første milde hjerneslag hos yngre pasienter (Vlachos et al., 2021). I studien min er det også en svakhet at pasientene burde ha fått spesifikk instruksjon om NRS måling før operasjon, og gitt forberedelse til å være med på studien.

Det ble tatt NRS-skåre 3 ganger under det postoperative oppholdet. Det var to av fjorten pasienter som manglet registrering av NRS-skåre. Selv om det kun er to pasienter som manglet registrering, er det to for mye for et utvalg som består av fjorten pasienter. Fremskritt i bruken av elektronisk smertevurderingsverktøy kan potensielt gi stor fordel både i kliniske behandlingssituasjoner og for forskere. Klinisk og forsknings potensial. Klinisk kan digitaliserte smertevurderingsverktøy gi umiddelbar datafangst og tilgjengelighet til data for klinikkens ansatte. Disse kan, deretter enkelt sammenligne gjeldende pasientvurderinger med vurderinger fra andre målinger og tidligere målinger for å fastslå endringer over tid. Denne vurderingsmetoden kan øke dokumentasjon av smerter og være et bidrag til bedre kvalitetskontroll av data (Turk & Melzack, 2011, s. 252).

Litteraturen anbefaler at sykepleierne skal få undervisning i å bruke smertemålingsverktøy, motiveres til å bruke dem og tolke resultatene jevnlig (Filipi et al., 1996; Werner et al., 2019). Det skal også være enighet om at skåre skal rundes opp, hvis pasienten har merket mellom to skårer. Sykepleier skal også være oppmerksom på differanse mellom to NRS målinger, før og etter en administrasjon av opiat, og at det skal være en viss størrelse på denne differansen. Ved moderate smerter som ligger over 5 på skalaen skal differansen f.eks. være 2 før man kan man være sikker på

at opiat har gitt virkning med klinisk relevans (Werner et al., 2019). I tidlig fase av studien min skulle jeg ha involvert ledelsen på postoperativ avdeling, for å gi opplæring i hvordan NRS måling skulle foregå. Dette kan ses på som en svakhet, da man ikke har avklart på forhånd hvordan NRS måling skulle foregå.

Denne studien er ikke en randomisert kontrollert studie. Ideelt sett burde det vært en gruppe som var blindet for NOL verdier målt under anestesi og en gruppe som ikke var blindet for dette. Da kunne vi ha undersøkt om det er en forskjell mellom NOL og standard overvåkning under anestesi relatert til pasientens smerteintensitet postoperativt. Utvalget var imidlertid for lite til at dette var hensiktsmessig å gjøre. Dermed må man være varsom med å trekke konklusjoner fra studien.



## 7.0 Konklusjon

Studien viser at det ikke er en direkte sammenheng mellom intraoperativ «nociseptive level (NOL)» i intensitet og varighet og NRS postoperativt hos pasienter som har gjennomgått radiofrekvens-ablasjon av levertumorer.

Postoperativ forbruk av opioider kan sees som en indirekte indikator for smerteintensitet og viste seg å ha en sammenheng med intraoperativ NOL. Forbruk av opioider etter radiofrekvens-ablasjon av levertumor økte i takt med intraoperativ NOL verdi over 25 i mer enn 15 minutter. NOL verdi over 25 som varte under 10 minutter viste ingen sammenheng med postoperativ opiatforbruk. Dette indikerer at det kanskje må være en viss varighet på økt nocisepsjon målt med NOL for at det skal påvirke opioidbruken.

I denne studien fant en ikke at tumorbeliggenheten (levertumor som ligger nær kapselen eller ligger dypt og unna kapselen) påvirket intraoperativ NOL verdi.

Det ble observert et bi-funn som viste at NOL apparatet kanskje har tolket hemodynamisk variasjon og andre faktorer som nocisepsjon.

Det er behov for uavhengig kvalitetstester av den påståtte funksjonen. Man får da sett på om det er samsvar mellom den funksjonen som produsenten påstår at NOL har og man kan unngå bias i utprøvingen.

Selv om det ble vist en sammenheng mellom NOL og postoperativt opiat forbruk er vi ikke helt overbevist om at apparatet tilfredsstillt vårt behov. Vårt behov er at vi skal kunne være rimelig sikre på at NOL verdiene faktisk representerer nocisepsjon. Vi ser også det som et krav at apparatet kan kommunisere med annet overvåkningsutstyr. Om dette apparat skal være en del av rutine behandling, bør apparatet kunne kommunisere med eksisterende overvåkningsutstyr. Kompatibilitet er viktig i denne sammenheng. Apparatet mangler mulighet for å overføre overvåkningsverdier videre til andre monitører og dermed videre til elektroniske pasientjournal systemer. At apparatet ikke kan brukes til våkne pasienter på grunn av at apparatet ikke er validert til våkne pasienter har også vært en ulempe. Vi har ikke kunnet bruke apparatet under

kontinuerlige overvåkingen i studien for å sammenligne intraoperativ nocisepsjon og postoperativ smerte. Vi påviste økte NOL-verdier i forbindelse med intravenøs injeksjon av CT-kontrast middel. Dette tyder på at NOL-apparatet ikke er egnet som en del av rutinemessig overvåkning av pasienter i generell anestesi i forbindelse med CT og intravenøs injeksjon av kontrast midler.

Som nevnt innledningsvis, tas ofte nytt medisinsk teknisk utstyr i bruk uten at det er gjort en uavhengig utprøving av utstyret på forhånd. Denne studien tyder på at slik utprøving kan ha en viktig funksjon. Det bør derfor avsettes midler slik at det kan utføres store, uavhengige multisenter studier før nytt medisinsk teknisk utstyr tas i bruk i pasientbehandlingen.

## Referanser/litteraturliste

- Adam, A. & Mueller, P. R. (2008). *Interventional Radiological Treatment of Liver Tumors*. Cambridge University Press. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ucsn-ebooks/detail.action?docID=410109>
- Amundgaard, T. K. & Østli, I. L. (2015). Vurdering av smerte hos voksne respiratorpasienter. *Sykepleien Forskning* 10(4):314-323. <https://doi.org/10.4220/Sykepleief.2015.55984>
- Aydede, M. (2019). Does the IASP definition of pain need updating? *Pain reports*, 4(5), e777-e777. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000777>
- Belghiti, J., Jarnagin, W. R., Abou-Alfa, G. K., Basturk, O., Bellorin-Marin, O., Blumgart, L. H., Brown, K. T., Covey, A. M., D'Angelica, M. I., Do, R. K. G., Fischer, M., Gerdes, H., Halpern, N. A., Harding, J. J., Kemeny, N. E., Klimstra, D. S., LaQuaglia, M. P., Madoff, D. C., Pastores, S. M., Saldinger, P. F. & Schattner, M. A. V., L. P. (2017). *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract, and pancreas* (Sixth edition. utg., Bd. . utg., Bd. Volume 1 ). Elsevier Saunders, .
- beredskap, D. f. s. o. (2022). *Fakta om CE-merking*. <https://www.dsb.no/lover/produkter-og-forbrukertjenester/artikler/fakta-om-ce-merking/>
- Biometrics, M. (2021, Oktober). *NOL Technology Control pain. Avoid overdose. Eliminate doubt*. <https://medasense.com/nol-index>.
- Bjørnnes, A. K. & Gjevjon, E. R. (2019). Hvordan kan man vurdere kvaliteten på en gjennomført studie som har benyttet kvantitativ metode? *Sykepleien Forskning*, 14. <https://doi.org/10.4220/Sykepleief.2019.78806>
- Bollag, L., Jelacic, S., Delgado Upegui, C., Wu, C. & Richebe, P. (2018). The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study. [version 1; peer review: 3 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research*, 7(875). <https://doi.org/10.12688/f1000research.15279.1>
- Brown, E. N., Pavone, K. J. & Naranjo, M. (2018). Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*, 127(5), 1246-1258. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000003668>
- Cagle, J. & Bunting, M. (2017). Patient Reluctance to Discuss Pain: Understanding Stoicism, Stigma, and Other Contributing Factors. *Journal of Social Work in End-of-Life & Palliative Care*, 13(1), 27-43. <https://doi.org/10.1080/15524256.2017.1282917>
- Caremani, M., Tacconi, D. & Lapini, L. (2013). Acute nontraumatic liver lesions. *J Ultrasound*, 16(4), 179-186. <https://doi.org/10.1007/s40477-013-0049-2>
- Chauvin, M. (2003). State of the art of pain treatment following ambulatory surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 20(S28), 3-6.
- Chen, Y. Y., Boden, K. & Schreiber, K. (2021). The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review. *Anaesthesia*, 76, 8-17.
- Cheung Ning, M. & Karmakar, M. (2011). Right thoracic paravertebral anaesthesia for percutaneous radiofrequency ablation of liver tumours. *The British Journal of Radiology*, 84(1005), 785-789.
- Chiu, L. Y. L., Sun, T., Ree, R., Dunsmuir, D., Dotto, A., Ansermino, J. M. & Yarnold, C. (2019). The evaluation of smartphone versions of the visual analogue scale and numeric rating scale as postoperative pain assessment tools: a prospective randomized trial. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 66(6), 706-715. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01324-9>

- Chou, R., Gordon, D. B., de Leon-Casasola, O. A., Rosenberg, J. M., Bickler, S., Brennan, T., Carter, T., Cassidy, C. L., Chittenden, E. H., Degenhardt, E., Griffith, S., Manworren, R., McCarberg, B., Montgomery, R., Murphy, J., Perkal, M. F., Suresh, S., Sluka, K., Strassels, S., Thirlby, R., Viscusi, E., Walco, G. A., Warner, L., Weisman, S. J. & Wu, C. L. (2016). Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*, 17(2), 131-157.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526590015009955>
- Dvergsdal, H. (2021). *digitalisering*. Store Norske Leksikon. <https://snl.no/digitalisering>
- Dworkin, R. H., 19.september). (2005). *Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations*.  
<http://www.immpact.org/static/publications/Dworkin%20et%20al.,%202005.pdf>.
- e-helse, D. f. (2022). *E-helsetrender: Utviklingstrekk 2022*. <https://www.ehelse.no/publikasjoner/e-helsetrender-utviklingstrekk-2022>
- Eriksson, K., Wikström, L., Årestedt, K., Fridlund, B. & Broström, A. (2014). Numeric rating scale: patients' perceptions of its use in postoperative pain assessments. *Applied Nursing Research*, 27(1), 41-46.
- Faiz, S. H. R., Seyed Siamdoust, S. A., Rahimzadeh, P. & Houshmand, L. (2017). An investigation into the effect of depth of anesthesia on postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy surgery: a double-blind clinical trial. *J Pain Res*, 10, 2311-2317.  
<https://doi.org/10.2147/jpr.S142186>
- Filipi, C. J., Gaston-Johansson, F., McBride, P. J., Murayama, K., Gerhardt, J., Cornet, D. A., Lund, R. J., Hirai, D., Graham, R., Patil, K., Fitzgibbons, J. R. & Gaines, R. D. (1996). An assessment of pain and return to normal activity. *Surgical Endoscopy*, 10(10), 983-986.  
<https://doi.org/10.1007/s004649900219>
- Fuica, R., Krochek, C., Weissbrod, R., Greenman, D., Freundlich, A. & Gozal, Y. (2022). Reduced postoperative pain in patients receiving nociception monitor guided analgesia during elective major abdominal surgery: a randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. <https://doi.org/10.1007/s10877-022-00906-1>
- Gélinas, C., Shahiri T, S., Richard-Lalonde, M., Laporta, D., Morin, J.-F., Boitor, M., Ferland, C. E., Bourgault, P. & Richebé, P. (2021). Exploration of a Multi-Parameter Technology for Pain Assessment in Postoperative Patients After Cardiac Surgery in the Intensive Care Unit: The Nociception Level Index (NOL)(TM). *Journal of pain research*, 14, 3723-3731.  
<https://doi.org/10.2147/JPR.S332845>
- Gélinas, C., Shiva Shahiri, T., Richard-Lalonde, M., Laporta, D., Morin, J.-F., Boitor, M., Ferland, C. E., Bourgault, P. & Richebé, P. (2021). Exploration of a multi-parameter technology for pain assessment in postoperative patients after cardiac surgery in the intensive care unit: The nociception level index (nol)tm. *J Pain Res*, 14, 3723-3731.  
<https://doi.org/10.2147/JPR.S332845>
- Greengrass, R., O'Brien, F., Lyster, K., Hardman, D., Gleason, D., D'Ercole, F. & Steele, S. (1996). Paravertebral block for breast cancer surgery. *Can J Anaesth*, 43(8), 858-861.  
<https://doi.org/10.1007/bf03013039>
- Guignard, B., Bossard, A. E., Coste, C., Sessler, D. I., Lebrault, C., Alfonsi, P., Fletcher, D. & Chauvin, M. (2000). Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 93(2), 409-417.  
<https://doi.org/10.1097/00000542-200008000-00019>

- Gupta, D., Mangwana, P., Sharma, R., Wadhwa, B. & Kerai, S. (2021). Intravenous Clonidine versus Intraperitoneal Clonidine for Postoperative Analgesia After Total Abdominal Hysterectomy: A Randomised Controlled Trial. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 49(2), 118-123.  
<https://doi.org/10.5152/tjar.2020.55938>
- Helfo. (2022). *Morfinekvivalenter*. Hentet 03.05.2022 fra  
<http://www.helfoweb.com/morfinekvivalenter/>
- Helsedirektoratet. (2022, 16.03.2022). *Reglene for medisinsk utstyr*.  
<https://www.helsedirektoratet.no/tema/kunstig-intelligens/regelverk/rundskriv-for-regelverket-for-utvikling-av-kunstig-intelligens/regler-for-de-ulike-prosjektypene/reglene-for-medisinsk-utstyr>
- Henneberg, S. W., Rosenborg, D., Weber Jensen, E., Ahn, P., Burgdorff, B. & Thomsen, L. L. (2005). Peroperative depth of anaesthesia may influence postoperative opioid requirements. *Acta Anaesthesiol Scand*, 49(3), 293-296. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00598.x>
- Hsieh, Y. C., Yap, Y. S., Hung, C. H., Chen, C. H., Lu, S. N. & Wang, J. H. (2013). Factors related to postoperative pain among patients who underwent radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Clinical Radiology*, 68(6), 600-607.
- Javery, K. B., Ussery, T. W., Steger, H. G. & Colclough, G. W. (1996). Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 43(3), 212-215.  
<https://doi.org/10.1007/bf03011736>
- Johannessen, L. E. F. (2019). The commensuration of pain: How nurses transform subjective experience into objective numbers. *Social Science & Medicine*, 233, 38-46.
- Joshi, G. P. & Kehlet, H. (2019). Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 33(3), 259-267.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521689619300643>
- Karanicolas, P. J., Farrokhyar, F. & Bhandari, M. (2010). Practical tips for surgical research: blinding: who, what, when, why, how? *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, 53(5), 345-348. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20858381>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2947122/>
- Kazaryan, A. M., Aghayan, D. L., Fretland, Å. A., Semikov, V. I., Shulutko, A. M. & Edwin, B. (2020). Laparoscopic liver resection with simultaneous diaphragm resection. *Annals of Translational Medicine*, 8(5), 214. <https://atm.amegroups.com/article/view/36761>
- Korhonen, I. & Yli-Hankala, A. (2009). Photoplethysmography and nociception. *Acta Anaesthesiol Scand*, 53(8), 975-985. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02026.x>
- Ledowski, T., Schlueter, P. & Hall, N. (2021). Nociception level index: do intra-operative values allow the prediction of acute postoperative pain? *Journal of Clinical Monitoring and Computing*.  
<https://doi.org/10.1007/s10877-021-00654-8>
- Legemiddelhåndbok, N. (2016a). *Ketamin*. <https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.4/Ketamin>
- Legemiddelhåndbok, N. (2016b). *Propofol*. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. Hentet 19.08.2022 fra <https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.3/Propofol>
- Legemiddelhåndbok, N. (2017). *Klonidin*. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. Hentet 19.08.2022 fra <https://www.legemiddelhandboka.no/L8.7.3/Klonidin>
- Lindberg, M., Franklin, O., Svensson, J. & Franklin, K. A. (2020). Postoperative pain after colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease*, 35(7), 1265-1272.  
<https://doi.org/10.1007/s00384-020-03580-4>
- Longrois, D. & Overdyk, F. (2021). *Monitoring Nociception using NOL® Technology during Anesthesia A Pocket-Guide for Clinicians*  
<http://medtronicheart.com/content/dam/covidien/library/emea/en/product/Nociception-monitoring/weu-nol-branded-pocket-guide.pdf>.

<http://medtronicheart.com/content/dam/covidien/library/emea/en/product/Nociception-monitoring/weu-nol-branded-pocket-guide.pdf>

- López, M., Padilla, M. L., García, B., Orozco, J. & Rodilla, A. M. (2021). Prevention of Acute Postoperative Pain in Breast Cancer: A Comparison between Opioids versus Ketamine in the Intraoperative Analgesia. *Pain research & management*, 2021, 1-8.  
<https://doi.org/10.1155/2021/3290289>
- Martini, C. H., Boon, M., Broens, S. J. L., Hekkelman, E. F., Oudhoff, L. A., Buddeke, A. W. & Dahan, A. (2015). Ability of the Nociception Level, a Multiparameter Composite of Autonomic Signals, to Detect Noxious Stimuli during Propofol–Remifentanyl Anesthesia. *Anesthesiology*, 123(3), 524-534. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000757>
- Medasense. (2020). *Introducing the NOL (Nociception Level) Index Algorithm Technical Overview*. Medasense Biometrics Ltd. <https://medasense.com/wp-content/uploads/The-NOL-Index-Algorithm-White-Paper.pdf>
- Melloul, E., Hübner, M., Scott, M., Snowden, C., Prentis, J., Dejong, C. H. C., Garden, O. J., Farges, O., Kokudo, N., Vauthey, J.-N., Clavien, P.-A. & Demartines, N. (2016). Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World Journal of Surgery*, 40(10), 2425-2440.  
<https://doi.org/10.1007/s00268-016-3700-1>
- Naja, Z. & Lönnqvist, P. A. (2001). Somatic paravertebral nerve blockade Incidence of failed block and complications. *Anaesthesia*, 56(12), 1181-1201.
- Ngurah Mahaalit Aribawa, I., Agung Senapathi, T., Wiryana, M., Sinardja, I., Budiarta, I., Gede Widnyana, I., Aryabiantara, I., Parami, P., Kurniasari, P. & Pradhana, A. (2017). The effectiveness of Patient Controlled Analgesia (PCA) morphine-ketamine compared to Patient Controlled Analgesia (PCA) morphine to reduce total dose of morphine and Visual Analog Scale (VAS) in postoperative laparotomy surgery. *Bali journal of anesthesiology*, 1(2), 31-34.  
<https://doi.org/10.15562/bjoa.v1i2.11>
- Ning, M. C. & Karmakar, M. K. (2011). Right thoracic paravertebral anaesthesia for percutaneous radiofrequency ablation of liver tumours. *The British Journal of Radiology*, 84(1005), 785-789. <https://doi.org/10.1259/bjr/28983063>
- NSF, A. (2020). *Grunnlagsdokument for anestesisykepleiere*. <https://www.nsf.no/sites/default/files/inline-images/zQCAUnQvcUEpG7XzVJXOgvrSk28s29K0m2gG4EZxhW7s5zspvF.pdf>
- NSF, A. (2020, Desember). *Grunnlagsdokument for anestesisykepleiere*  
<https://www.nsf.no/sites/default/files/inline-images/zQCAUnQvcUEpG7XzVJXOgvrSk28s29K0m2gG4EZxhW7s5zspvF.pdf>  
<https://www.nsf.no/sites/default/files/inline-images/zQCAUnQvcUEpG7XzVJXOgvrSk28s29K0m2gG4EZxhW7s5zspvF.pdf>
- Nylenna, M. (2016). Prospektiv og retrospektiv. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016 136:936. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0280>
- omsorgsdepartement, H. o. (2022). *Medisinsk utstyr - en viktig del av helsearbeidet*. H. o. omsorg. Regjeringen. <https://www.regjeringen.no/no/tema/helse-og-omsorg/legemidler/innsikt/medisinsk-utstyr/id86835/#:~:text=handikap%20hos%20mennesker.-,Medisinsk%20utstyr%20er%20alt%20utstyr%20som%20er%20laget%20for%20%C3%A5,regnes%20ogs%C3%A5%20som%20medisinsk%20utstyr.>
- Opdahl, H. (2019). *bispektral indeks*  
[https://sml.snl.no/bispektral\\_indeks](https://sml.snl.no/bispektral_indeks). Hentet 28. Desember fra

- PAIN, A. A. (2017). PATHOPHYSIOLOGY OF ABDOMINAL PAIN. *Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis E-Book*, 160.
- Pallant. (2020). *SPSS survival manual : a step by step guide to data analysis using IBM SPSS* (7th. utg.). Open University Press.
- Patil, S. K. & Anitescu, M. (2012). Opioid-Free Perioperative Analgesia for Hemicolectomy in a Patient With Opioid-Induced Delirium: A Case Report and Review of the Analgesic Efficacy of the Alpha-2 Agonist Agents: Opioid-Free Analgesia and Alpha-2 Agonist Agents. *Pain practice*, 12(8), 656-662. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00543.x>
- Polit, D. F. & Beck, C. (2020). *Nursing Research : Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice* (11th ed. utg.). Wolters Kluwer Health.
- Pratt, D. C. (2022). *Liver Disease and Cancer Treatments*. <https://www.mercy.net/practice/david-c-pratt-cancer-center/becoming-our-patient/liver-program/benign-liver-masses/>
- RASMUSSEN, L. S. S., J. (2020). *Anæstesi* (Bd. 5). FADL's forlag.
- Renaud-Roy, E., Stöckle, P.-A., Maximos, S., Brulotte, V., Sideris, L., Dubé, P., Drolet, P., Tanoubi, I., Issa, R., Verdonck, O., Fortier, L.-P. & Richebé, P. (2019). Correlation between incremental remifentanil doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 66(9), 1049-1061. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01372-1>
- Rivosecchi, R. M., Rice, M. J., Smithburger, P. L., Buckley, M. S., Coons, J. C. & Kane-Gill, S. L. (2014). An evidence based systematic review of remifentanil associated opioid-induced hyperalgesia. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(5), 587-603. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.902931>
- Salengros, J. C., Hecquet, F., Touihri, K., Sekkat, J., Barvais, L. & Engelman, E. (2011). Low-dose intravenous ketamine and clonidine for poor postoperative opioid responsiveness: a double blind randomized study. *Acta anaesthesiologica Belgica*, 62(2), 65-72. <http://europepmc.org/abstract/MED/21919372>
- Schug, S. A., Palmer, G. M., Scott, D. A., Alcock, M., Halliwell, R. & Mott, J. (2020). *Acute pain management: scientific evidence*. Australian and New Zealand College of Anaesthetists.
- Shahiri, T. S., Richebé, P., Richard-Lalonde, M. & Gélinas, C. (2022). Description of the validity of the Analgesia Nociception Index (ANI) and Nociception Level Index (NOL) for nociception assessment in anesthetized patients undergoing surgery: a systematized review. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 36(3), 623-635. <https://doi.org/10.1007/s10877-021-00772-3>
- Silva, C. R. d., Oliveira, C. I. F. B. d. & Nunes, J. C. (2022). Comparison between intravenous and intrathecal clonidine for postoperative analgesia of patients submitted to laparoscopic cholecystectomy: randomized clinical trial. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 72(1), 135-141.
- Soumpasis, I., Kanakoudis, F., Vretzakis, G., Arnaoutoglou, E., Stamatiou, G. & Iatrou, C. (2010). Deep anaesthesia reduces postoperative analgesic requirements after major urological procedures. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*, 27(9), 801-806.
- Storm, H. (2008). Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Current Opinion in Anesthesiology*, 21(6), 796-804. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283183fe4>
- Tominaga, M. & Caterina, M. J. (2004). Thermosensation and pain. *J Neurobiol*, 61(1), 3-12. <https://doi.org/10.1002/neu.20079>
- Turk, D. C. & Melzack, R. (2011). *Handbook of pain assessment* (Bd. 3). The Guilford Press.
- Tønnessen, M. (2022). *aldring - demografi*. Store norske leksikon. [https://snl.no/aldring - demografi](https://snl.no/aldring_-_demografi)

- Universitetssykehus, O. (2022). *Medinsight*. Hentet 03.05.2022 fra <https://medinsight.no/home/medinsight/Om%20registre>
- Von Korff, M., Jensen, M. P. & Karoly, P. (2000). Assessing Global Pain Severity by Self-Report in Clinical and Health Services Research. *Spine*, 25(24), 3140-3151. [https://journals.lww.com/spinejournal/Fulltext/2000/12150/Assessing\\_Global\\_Pain\\_Severity\\_by\\_Self\\_Report\\_in.9.aspx](https://journals.lww.com/spinejournal/Fulltext/2000/12150/Assessing_Global_Pain_Severity_by_Self_Report_in.9.aspx)
- Wang, L., Johnston, B., Kaushal, A., Cheng, D., Zhu, F. & Martin, J. (2015). Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth*, 63(3), 311-325. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0551-4>
- Weintraub, A. & Whyte, J. (2018). Electroencephalography. I J. S. Kreutzer, J. DeLuca & B. Caplan (Red.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (s. 1282-1284). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9_24)
- Werner, M. U., Finnerup, N. B. & Arendt-Nielsen, L. (2019). *Smerter Bakgrund, Evidens og Behandling* (4. utg.). FADL's forlag.
- Wikimedia. (2020). *Pain Neuroscience Sensory system Sensory perception Nerves*. Wikimedia. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ascending\\_pain\\_pathways.tif](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ascending_pain_pathways.tif)
- Wikström, L., Eriksson, K., Årestedt, K., Fridlund, B. & Broström, A. (2014). Healthcare Professionals' Perceptions of the Use of Pain Scales in Postoperative Pain Assessments. *Applied Nursing Research*, 27(1), 53-58.
- World.Medical.Association. (2001). World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ*, 79(4), 373-374. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566407/>
- Yuan, H., Poeggel, S., Newe, T., Lewis, E., Viphavakit, C. & Leen, G. (2017). An Experimental Study of the Effects of External Physiological Parameters on the Photoplethysmography Signals in the Context of Local Blood Pressure (Hydrostatic Pressure Changes). *Sensors (Basel)*, 17(3). <https://doi.org/10.3390/s17030556>
- Zalon, M. L. (2014). Mild, moderate, and severe pain in patients recovering from major abdominal surgery. *Pain Management Nursing*, 15(2), e1-e12.



## Oversikt over figurer og tabeller

<b>Figur 1.</b> Tilførende nocisepsjonsveier. Bildet er hentet fra Wikimedia commons public domain. Det er ikke gjort noen endringer på bildet (Wikimedia, 2020).	13
<b>Figur 2.</b> NOL monitor med en gjenbrukbar ikke invasiv fingersonde. (Eget bilde).	20
<b>Figur 3.</b> Plassering av BIS strimmel med fire innebygde elektroder. (Eget bilde).	23
<b>Figur 4.</b> Spredningsdiagram mellom postoperative morfinekvivalenter og NOL > 25 i minutter.	34
<b>Figur 5.</b> En skjematisk fremstilling av Mann-Whitney U test for opiat forbruk ved postoperativ avdeling (Pallant, 2020, s. 237).	36
<b>Figur 6.</b> Mann-Whitney U test for kirurgisk varighet for de som hadde NOL > 25 i mer enn 15 minutter (røde søylene) og de som hadde NOL > 25 (blå søylene) i mindre enn 15 minutter (Pallant, 2020, s. 237).	36
<b>Figur 7.</b> Et utsnitt fra NOL kurve med merking av tidspunkt for prosedyrer. ( Eget bilde ).	37
<b>Tabell 1.</b> En forenklet oversikt over pasient id, alder, kjønn, kumulert tid for NOL>25 i minutter, NRS 2 (1/2 - 1 time etter ankomst på postoperativ avdeling) og tumorbeliggenhet.....	33
<b>Tabell 2.</b> Korrelasjon mellom kumulert varighet av NOL > 25 og observerte variabler. $\rho$ angir korrelasjonskoeffisienter, med tilhørende p-verdier. N angir antall pasienter som er rapportert for hver variabel.....	35