

Indholdsfortegnelse

Kapitel 1	Introduktion	1
1.1	Indledning	1
1.2	Initierende problemstilling	2
Kapitel 2	Problemanalyse	3
2.1	Patientgruppe	3
2.2	Behandling	6
2.3	Smerte	10
2.4	Klinisk udvælgelse af patienter	14
2.5	Teknologier til smerteklassificering	17
2.6	Problemafgrensning	22
Litteratur		23

1.1 Indledning

Artrose er den mest udbredte gigtsygdom. Derudover er den en af de mest udbredte kroniske sygdomme i Danmark (**Note: tilføj hvad en kronisk sygdom er**) [1]. Artrose er en kronisk ledsygdom der kan ramme alle ledstrukturer, men primært rammes ledfladernes bruskdele [2]. Typiske symptomer på artrose er smerter, herunder belastningssmerter, ømhed og ledstivhed og mange patienter har i de sene stadier af artrose hvile- natteligesmerter. Sekundært påvirkes senerne og muskulaturene ved det afficerede led, og disse forandringer kan føre til et funktionstab. Ved artrose vil håndfunktionen og gangfunktionen være de hyppigst påvirkede funktioner [2].

Ifølge spørgeskemabaserede data fra den nationale sundhedsprofil 2013 med data fra 2010 til 2012, er prævalensen for artrose på 800.000 personer i Danmark. Andelen af henvendelser i almen praksis med artrose som primære grund er henholdsvis 6,8% og 8,6% for mænd og kvinder. Artrose medfører over 20.000 indlæggelser på årligt basis i det danske sundhedsvæsen, hvoraf 12.000 er kvinder.[1] Forekomsten af artrose stiger med alderen, hvor det især er de 55+ årige der er repræsenterede. Desuden er der en højere forekomst blandt kvinder end mænd især ved 55+ år. [1] Personer der har et uddannelsesniveau der svarer til ingen eller kort uddannelse, har ligeledes flere indlæggelser end personer der har en mellemlang- til lang uddannelse. Overvægt, tidligere skader, muskelsvaghed, arvelige anlæg med mere spiller også en væsentlig rolle i udviklingen af artrose. Det antages at forekomsten af artrose fortsat vil være stigende, da den gennemsnitlige levealder og forekomsten af overvægtige er stigende [1].

En af de hyppigst forekommende artroseformer er knæartrose. Denne form for artrose er den førende årsag til funktionsnedsættelse i de nedre ekstremiteter [3]. For de 60-70 årige har 40% af kvinderne og 25% af mændene artrose i knæledet [2].

Knæartrose medfører at ledbrusken nedbrydes, samtidig med at der forløber en række reaktioner i knoglen under brusken, samt i synovialmembranen [4]. Som følge af den tiltagende bruskmangel kan der opstå ledskurten og fejlstilling, hvilket kan medføre belastningssmerter og i sidste ende funktionstab [5].

Der er stor variation i hvordan personer der lever med knæartrose påvirkes, og nogle vil derfor kunne leve relativt upåvirkede med sygdommen, mens andre vil opleve at sygdommen svækker både arbejdsevne og livskvalitet [1]. Derudover forekommer der kun i ringe grad sammenhæng mellem røntgenfund og patientens oplevede af symptomer, hvorfor behandlingen ofte beror på en vurdering af begge dele [10]. Der findes en række behandlingsmuligheder der har til hensigt at forbedre funktionen af det afficerede led. Hvilken behandlingsstrategi der vælges afhænger af flere faktorer eksempelvis patientens alder, aktivitetsniveau, samt graden af artrose. Inden et eventuelt operativ indgreb foretages, bør patienten have prøvet non-operativ behandling, hvor fokus vil være på træning, livsstilsomlægning og patientuddannelse [2]. Ved svære artrosetilfælde, hvor artrosen er radiologisk, kan knæalloplastik være en mulighed. Her vil det dreje sig om en individuel vurdering af patientens gener kontra de ricisi der er forbundet med et operativ indgreb [2]. Knæalloplastik, som er en fællesbetegnelse over unikompartmental

knæalloplastik (UKA) og total knæalloplastik (TKA), er operative indgreb, hvor patienten får udskiftet knæleddet enten delvist eller helt. Der er sket en stigning i disse operationer fra 2500 i år 2000, til over 9000 i år 2015 [6]. En tilsvarende tendens ses i flere lande. Det ses generelt, baseret på målinger udført med American Knee Society's knæscore, at grænsen for hvor fremskreden artrosen skal være før operationen udføres, er flyttet i perioden 1997 til 2010. Dermed udføres TKA-operationerne generelt tidligere i sygdomsforløbet. Det menes, at en generel stigende efterspørgsel for operationen har forårsaget denne ændring. [7] Dette kan være en medvirkende faktor til stigningen i antallet af TKA-operationer, da flere patienter således opfylder kriterierne for at blive indstillet til operation. I næsten 90% af alle tilfælde vil alloplastiken være en TKA [6]. En væsentlig problemstilling der er forbundet med TKA-operationer, er at det er påvist, at for patienter der har gennemgået en ellers succesfuld operation, vil omtrent 20% opleve kroniske smerter et år efter operationen. For en tilsvarende operation af hofteleddet er dette tal cirka 9% [3]. Der er således fortsat grundlag for at søge optimering af undersøgelses- og behandlingsprocessen for de enkelte patienter med knæartrose.

1.2 Initierende problemstilling

Hvorfor får nogle knæartrose patienter kroniske postoperative smerter?

2.1 Patientgruppe

Følgende afsnit omhandler omfanget af lidelsen, knæartrose. Afsnittet redegør for patientomfanget, samt de forskellige disponeringsfaktorer sammenkoblet med lidelsen. Ydermere vil patienternes patientforløb blive redegjort, hvoraf den sidste fase vil blive analyseret. Ovenstående vil danne grundlag for at klassificere en patientgruppe til knæalloplastik operation.

Knæartrose

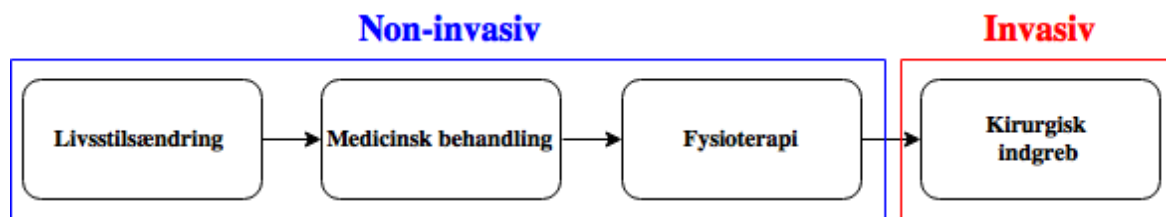
Knæartrose er en lidelse der gradvist nedbryder knæets ledbrusk, hvorefter der kan forekomme forandringer i leddets knogler og slimhinder. Disse deformationer er irreversible, hvormed knæartrose kun kan afhjælpes og ikke kureres. Lidelsen kan opdeles i en primær- og sekundær artrose. Den primære artrose er bestående af ikke-udefrakommende årsager, hvilket indebærer genetik samt aldring. Den sekundære artrose indebærer tidligere skader, sygdom, inflammation, overvægt samt traume. Knæartrose er en tilstand hvis hyppigste symptomer er smerter, nedsat mobilitet samt fejlstilling af leddet hos den påvirkede. Smerterne udtrykkes i forskellig grad, fra igangsættende smerte til kronisk tilstedeværende smerte. Generelt for knæartrose, forværres symptomerne i takt med graden af lidelsen øges. [8]

Demografi

En længere række faktorer har betydning for udviklingen af artrose. Hvis en eller flere af disse faktorer er tilstede, er den påvirkede mere disponeret for knæartrose. Dette er eksempelvis, overbelastning igennem arbejde og fritid, tidligere knæskader, genetisk arv, overvægt samt køn [4]. Knæartrose er til stede blandt 45% af alle 80-årige i befolkningen. Antallet af personer med knæartrose kan formodes at stige da levealderen i Danmark stiger. Dette er ikke det eneste faktor, hvorfor prævalensen kan antages at stige. En af risikofaktorerne for udviklingen af knæartrose er overvægt, hvilket 47% af den danske befolkning kan kategoriseres som. Ydermere stiger andelen af overvægtige med alderen, hvilket ligeledes er tilfældet for knæartrose. Overvægtige med en høj body-mass-index ($BMI > 30$ [9]) er disponeret for knæartrose med en relativ risiko på en faktor tre, hvoraf en kombination af ovenstående faktorer øger risikoen for lidelsen. Dog kan der opstå problematikker vedrørende benyttelsen af BMI, da metoden ikke skelner mellem fedt og muskler. [4] [10] [11] [12] [8]

Behandlingsforløb

En patients symptomer kan medføre igangsættelsen af et behandlingsforløb. Et behandlingsforløb for en patient med knæartrose består af flere faser, hvis mål er smertelindring, mobilitetsforøgelse samt forebyggelse. Generelt kan faserne opdeles i non-invasive og invasive metoder. Hvilken metode som hjælper patienten afhænger af graden af knæartrose.



Figur 2.1: På figuren ses et flowchart med de forskellige behandlingsmetoder der forekommer igennem et patientforløb med knæartrose.

Som det ses på figur 2.1, består første fase, hvis nødvendig, af en livsstilsændring, hvor en vægtreduktion samt øget fysisk aktivitet uden belastning, kan afhjælpe patientens symptomer. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt kan medicinsk behandling i form af smertelindrende medikamenter benyttes, enten som enkeltstående behandling eller sideløbende med fysioterapi. Hvis ikke, de non-invasive behandlingsmetoder afhjælper lidelsen i en grad hvor patienten er tilfreds, så bliver de invasive behandlingsmetoder taget til overvejelse. Overvejslen heraf indebærer den diagnosticerede grad af artrose, hvilket består af en sammenkobling af den kliniske vurdering, verificeret med forandringer i knæet opnået gennem røntgenbilleder. Baggrunden for at den kliniske vurdering skal verificeres forud for kirurgi, er at smerte fra hofter og ryg, kan projiceres til knæet. Resultatet heraf er at patienten først er berettiget kirurgi og hermed en total knæalloplastik (TKA), når non-invasive behandlingsmetoder ikke har kunne afhjælpe problemet til en grad med overkommelige symptomer. [8] [4] [13]

Postoperative TKA resultater

En TKA-operation er den sidst mulige behandlingsmetode for at lindre patientens symptomer vedrørende knæartrose. Dette resulterede i at der i 2014 blev udført omtrent 9.800 TKA-operationer, hvoraf 1,8% var revisioner efter et år. [6] Da et studie af [14] viste at der var 19% efter primær TKA og 47% efter revision der havde svære til uudholdelige smerter og i samme studie viste at $\approx 11\%$ med primær- og $\approx 25\%$ med revesionsbehandling ikke var tilfredse med behandlingen.[14] Tyder det på at der er en skævhed i forhold til smerter kontra tilfredshed. Idet TKA-operationen er den sidste behandlingsmulighed, er operationstilfredshed en betydningsfuld problematik. I 2012 viste en undersøgelse fra Sundhedsstyrelsen, at 81 til 85% af patienter der havde modtaget en primær TKA-operation var tilfredse, 8 til 11% var decideret utilfredse, og resten var i tvivl eller til dels utilfreds. Dette er ensbetydende med at der potentielt er 19% af alle operationer fra et patientøjemed som ikke er succesfulde. Resultatet heraf er at op mod 19% ikke opnår bedring fra deres smerter samt eventuel nedsat mobilitet. [4] Sundhedsstyrelsens indikationer vedrørende patientutilfredshed er entydig med flere internationale studier internationalt. Dette understøttes blandt andet i studiet af [15], som ligeledes har opnået resultater, der indikerer at 19% er utilfredse med deres TKA-operation. Studiet har ydermere undersøgt utilfredshede på tværs af studier, hvilket befinder sig i området 11 til 25% (Se tabel 2.1). [15] Det påpeges ydermere i et studiet af [16] at hverken alder, køn eller BMI, havde indflydelse på hvilke af patienterne der var utilfredse. [16]

Studie	Forsøgspopulation [N]	Utilfreds [%]
Anderson et al.	74	11
Noble et al.	253	25
Robertsson et al.	27.372	18
Wylde et al.	228	15
Hawker et al.	1193	15
Heck et al.	291	12
Bourne et al.	1703	19
Petersen et al.	215	11

Tabel 2.1: I tabellen ses [15] sammenligning af flere studiers resultater vedrørende patientutilfredshed efterfulgt en primær TKA-operation. [15]/[14]

[17] har lavet en risikovurdering vedrørende kroniske smerter efter en TKA-operation. Udfra resultaterne viste [17], at op mod 39% af studiets patienter oplevede moderat til alvorlig smerte, et år postoperativt TKA. Dog kan der ikke drages en parallel mellem smerte og ovennævnte utilfredshed. Dette er tilfældet da postoperativ kronisk smerte stadig kan være en forbedring i forhold til patientens situation præoperativt, og derfor er ikke alle patienter som fortsat oplever smerte utilfredse. Dette kan ses af [?], hvor kun 19% er utilfredse, mens 39% oplever smerter.[17]

I studiet af [16] var størstedelen af forsøgspopulationens utilfredshed relateret til enten passiv fleksion, smerte eller funktionsnedsættelse. Resultaterne fra de præoperative test indikerede at der ikke var signifikant forskel vedrørende smerte($p=0,53$) eller funktion($p=0,62$), blandt de to grupper af patienter som postoperative var tilfredse eller utilfredse. Postoperativt blev samme test udført, og her var der signifikant forskel ($p<0,001$) ved alle indikationer; passiv fleksion, smerte og funktion. De patienter som postoperativt var i den utilfredse gruppe, havde signifikant dårligere resultater af operationen, i forhold til patienter i den tilfredse gruppe, hvormed dette kan antages som værende grunden til patienternes utilfredshed. [16] Dette fund understøttes ligeledes af studiet af [15], hvis resultater indikerer at de utilfredse patienter har signifikant flere smerter, led stivhed samt nedsat funktion et år efter operationen, sammenholdt med gruppen af tilfredse patienter. [15]

Patientgruppen som postoperativt er utilfredse er svært definerbar. Problematikken opstår i og med klassificeringen bag de potentielt 11 til 25 % utilfredse patienter er vedrørende postoperative smerte samt funktion. Det kan forestilles at der blandt nogle af patienterne findes en forventningsfaktor, hvilket gør de postoperativt kategoriserer sig selv som værende utilfreds, omend de rent faktisk har opnået en forbedring af både smerte og eller mobilitet. Det kan tænkes at forventningsfaktoren kan være medvirkende til at patienterne ikke oplever den forbedring de havde stillet sig i vente, hvorved de ville kategorisere sig som værende utilfredse. Denne antagelse understøttes af [15], som beskriver de største prædiktorer for utilfredshed efter en TKA-operation. Den største faktor er, at patientens forventninger til operationen ikke er mødt, hvilket medfører 10,7 gange større risiko for utilfredshed. [15] I et andet studie af [18] bliver patienternes alder sammenkoblet med deres forventninger. Det tyder på at den ældre patientgruppe (>65 år) har generelt lavere forventninger til operationsresultatet, end den yngre patientgruppe (<55 år). I dette studie indikeres det at den ældre patientgruppe generelt har større tilfredshed, end den yngre.[15] Dette kan antages at have en sammenhæng med et

øget aktivitets behov hos yngre patienter.

Knæartrose er en lidelse i vækst da den umiddelbare disponerede målgruppe er voksende. Resultatet heraf medfører at antallet af registrerede tilfælde med symptomer sandsynligvis ligeledes vil stige, og der i fremtiden vil blive udført flere operationer, hvoraf det kan antages at der vil forekomme flere patienter med kroniske smerter postoperativt TKA, uden mulighed for yderligere behandling.

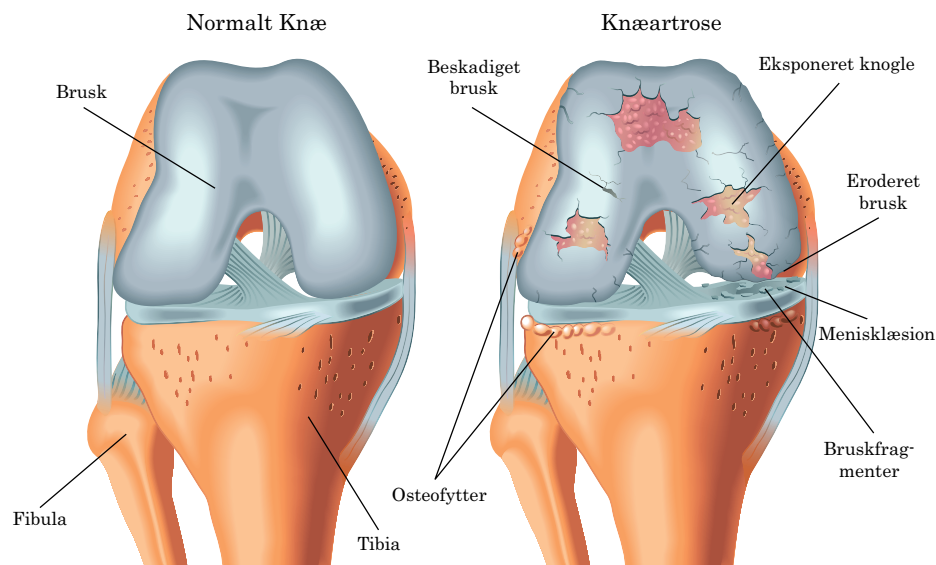
Hejhejhej

2.2 Behandling

Behandlingsforløbet af en patient med knæartrose indeholder flere komponenter, og kan både være kirurgiske og non-kirurgiske alt afhængt af graden af artrose.

Knæledet

Knæet, *articulatio genus*, er et synovialt, sammensat led med en bevægelsesgrad fra 0 til 135° fleksion til 0 til 5° ekstension. Knæledet er legemets største led, hvormed det også er udsat for større mekaniske påvirkninger end noget andet led i kroppen. Hermed er knæledet hyppigere end noget andet led sæde for patologiske forandringer. Knæledet er sammensat af tre dele; *femur*, *tibia* og *patella*. Disse er alle i slidfladerne beklædt med et tykt lag hyalinbrusk, op til syv millimeter på femur. Sammen med meniskerne, der fordeler trykket på en større overflade, er hyalinbrusken med til at mindske friktionen i leddet. [(Bevægeapparatets anatomi) <- det skal være en rigtig kilde]



Figur 2.2: Når det normale knæ undergår patologiske forandringer ved knæartrose vil strukturen i knæet forandre sig. Brusken kan ved infektion, slid eller traume blive beskadiget, hvilket vil eksponere knoglen og føre til smerte.[2] [19]

2.2.1 Ikke-kiurgisk behandling

Artrose kan som tidligere nævnt ikke helbredes, og non-kirurgiske behandlingsmetoder vil derfor fortrinsvis søge at smertelindre samt forbedre funktionen af knæet [4]. En essentiel del af behandling af knæartrose, består af at informere og uddanne patienten, med henblik på at patienten opnår indsigt i sygdommen, samt at patienten aktiv inddrages i behandlingsforløbet. Herved ønskes det at patienten forstår vigtigheden af et vægttab, i så fald dette er nødvendigt. da dette kan være med til at reducere belastningen på det afficerede led [4]. Ved behandling af artrose benyttes også medicin af forskellig karakter til smertelindring samt forbedring af funktionen. De benyttede præparater er først og fremmest Paracetamol som førstevalgspræparat, men også NSAID præparater kunne være gavnlige ved inflammation [2]. Ved kraftige smertegener, hvor anden smertelindrende behandling ikke har haft den ønskede smertelindring, kan opioider også benyttes. Derudover findes andre medikamenter, som for eksempel steroidinjektioner og glucosamin præparater. Derudover benyttes også ganghjælpemidler og skinner. Disse benyttes dog i et mindre omfang [4].

I behandlingsforløbet er træning en vigtig faktor, både før og efter en eventuel operationen. Dette afspejles i både nationale og internationale kliniske retningslinjer, hvor der er bred konsensus om, at træning er af væsentlig betydning ved behandling af knæartrose [4]. Et systematisk review med data fra over 4000 patienter, foretaget af [20], viste at hverken graden af den røntgenpåviste artrose eller smerteintensitet havde indvirkning på hvor stor effekt der kunne forventes af træningsforløbet. Det blev fundet at patienter med svær artrose oplevede samme smertereduktion som patienter med let til moderat artrose efter træningsforløbet. Et Cochranereview finder evidens for at den forventede smertelindring ved træning er lige så stor som ved brug af NSAID og endnu større end ved brug af paracetamol. Træning har ligeledes den fordel ikke at have bivirkninger som smertelindrende medicin har [21]. I et dansk studie, der strakte sig over 12 måneder blev 100 patienter der var egnede til at modtage en TKA, randomiseret i to grupper. Den ene gruppe skulle modtage non-kirurgisk behandling som bestod af et træningsforløb, patientundervisning, indlæggssåler og et eventuel vægttabsprogram. Den anden gruppe modtog kirurgisk behandling efterfulgt af et non-invasivt forløb. Gruppen der gennemgik kirurgisk behandling efterfulgt af et non-invasivt forløb, havde en større smertelindring end gruppen, som kun modtog ikke-kirurgisk behandling. Dog havde gruppen der modtog kirurgisk behandling større risiko for at få alvorlige komplikationer. Forsøget viste desuden at i gruppen som skulle modtage non-kirurgisk behandling, fik over to tredjedele ikke foretaget en TKA inden de 12 måneder [22].

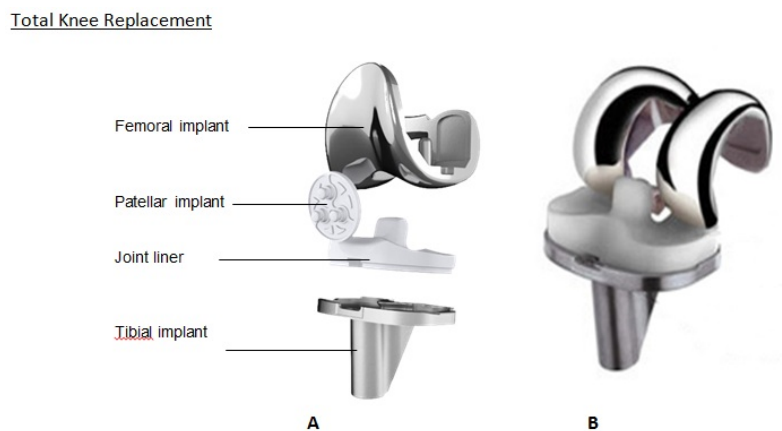
2.2.2 Kirurgisk behandling

Når de non-kirurgiske behandlingsmuligheder ikke har kunne løse patienten fra smerter, er kirurgi det næste skridt i behandlingsforløbet. Der findes flere behandlingsmuligheder inden for kirurgiskbehandling af knæartrose, dog med TKA som den endelige udvej.

Alloplastik

Alloplastik er et operativt indgreb der har til formål helt eller delvist at udskifte knæledet, med specielt designede metal- og plastkomponenter som varig erstatning for bruskfladerne i knæet. Operationen opdeles i TKA og UKA, hvilket henholdsvis er helt eller delvis udskiftning

af knæleddet og afhænger af den specifikke diagnose. Der kan ved traume tilfælde eller svære beskadigelser af de anatomiske strukturer omkring knæet forekomme specialiserede udgaver af knæalloplastik.



Figur 2.3: Komponenterne til en total knæalloplastik, består af et femural og tibia implantat ofte bestående af en titaniumlegering. Patella- og tibiaindsatsen er lavet af polyethylen, hvilket er med til at mindske friktionen og efterligne knæledes naturlige bevægelse.[?]

Under selve operationen ligger patienten supineret på operationsbordet med knæet i en flekteret position. Et longitudinelt snit lægges over midten af patella. Patella og senerne eleveres og blottet knæleddet, hvilket giver kirurgen adgang til bruskfladerne på femur og tibia. Herefter fjerner kirurgen det ødelagte brusk, ved hjælp af en guideblok der skrues ind i femur og sikrer præcis fjernelse af den ønskede mængde væv. Dette gentages på tibia, hvorved der skabes plads til implantaterne. Midlertidige implantater indsættes for at sikre bevægelsesfriheden er bevaret og testes ved ekstension af knæet for at sikre at den rigtige mængde brusk og knogle materiale er fjernet. Når kirurgen er tilfreds med resultatet bores der guidehuller i henholdsvis femur, tibia og patella til fastmontering af de permanente implantater. Fastmontering sker ved at dække implantatet og monteringsstedet i bencement der limer proteserne fast til den eksisterende knogle struktur. Herefter sikres endnu engang at bevægelsesgraden er bibeholdt, førend indsnittet lukkes og operationen er fuldført. En TKA operation varer typisk omkring én time, hvorefter patienten kan støtte på benet den følgende dag. Efter operationen følger et rehabiliteringsforløb for at støtte og styrke muskulaturen omkring knæet. [23] [24]

Ifølge sundhedsstyrelsens vurdering er knæalloplastik, effektiv til at mindske smerte, øge funktion og derved bedre livskvalitet. Holdbarheden af knæimplantaterne vurderes ud fra antallet af implantater der er blevet udskiftet efter 10 år, hvor det findes at 90 til 95% af implantaterne ikke er revideret. Dog skal det nævnes at det ikke er muligt at vurdere holdbarheden af den enkelte protese, da flertallet af patienter dør med en velfungerende implantat. [4]

Succeskriterier Succeskriterier for kirurgisk behandlingen af arterose er ifølge styringsgruppen for Dansk knæalloplastikregister (DKA) [6] opdelt i fem kriterier.

Tabel 2.2: Tabellen viser succeskriterierne for knæalloplastikoperationer med en standard acceptabel grænse sammenholdt med landsgennemsnittet. Spredning er indikeret i parentes. Tabellen er modificeret fra [6]

Indikator	Standard	Landsgennemsnit (Spredning)
Genindlæggelse		
Andel af alle patienter med primær knæalloplastik på baggrund af primær artrose, der genindlægges uanset diagnose indenfor 30 dage efter udskrivning	Højest 10%	7,3 % (5,8-9,5)
Revisionsrate det første postoperative år		
Andel af alle patienter med primær knæalloplastik fra et givent operationsår, der er revideret (dvs. implantat fjernes, udskiftes eller tilføjes) indenfor 1 år.	Højest 3%	1,8 % (0,8-2,4)
Revisionsrate de første 2 postoperative år		
Andel af alle patienter med primær knæalloplastik fra et givent operationsår, der er revideret (dvs. implantat fjernes eller udskiftes) indenfor 2 år.	Højest 5%	3,3% (1,7-4,8)
Revisionsrate de første 5 postoperative år		
Andel af alle patienter med primær knæalloplastik fra et givent operationsår, der er revideret (dvs. implantat fjernes, udskiftes eller tilføjes) indenfor 5 år.	Højest 8%	6,0% (4,2-6,7)
Mortalitet indenfor 90 dage		
Andel af patienter, der dør indenfor 90 dage efter primær knæalloplastik.	Højest 1%	0,4% (0,0-0,7)

Som det ses af tabel 2.2 udføres der i hele Danmark knæoperationer som alle signifikant overholder indikationerne for behandlingskvaliteten [6]. På trods af at alle operationer overholder succeskriterier, ses det at patienter postoperativt har smerter og er utilfredse. Antallet af patienter på tværs af studier som er utilfredse er 11 til 25%, se tabel ?? (n=31.114) hvoraf studiet med størst deltagelse (n=27.372) viste at 18% af patienterne var utilfredse. [15]

Studiet af [17] rapporterer postoperative smerter hos patienter, hvor 39% (n=272) oplevede moderat til alvorlige smerte[17]. Et andet studie viste at 19% af patienterne havde svære til uudholdelige smerter efter den første operation. Ved revision var procentdelen af patienter med svære til uudholdelige smerter 47%. [14]

Patienterne burde efter operationen være tilfredse samt smertefri, dette er imidlertid ikke tilfældet. Der er således et problem med resultatet af operationen, på trods af operationen overholder succeskriterierne [6]. Det må derfor antages problemet ikke ligger ved operationen, men da en del patienter oplever postoperative smerter, er det relevant at undersøge smertes indflydelse på resultatet af operationen.

2.2.3 Præoperatoriske risikofaktorer for vedvarende smerter efter TKA

Ifølge et systematisk review og meta-analyse af [25] der har undersøgt hvilke prediktorer associeret med TKA operationer. I studiet fandt de at katastrofetænkning, mentalt helbred, smerte forud for operationen og smerte andre steder var de største årsager til postoperative smerter, mere end tre måneder, efter TKA operationer. Undersøgelsen havde en population

på (n=30.000) patienter, og medtog studier mellem år 1980 og december 2012.[25] Der forligger ingen information om hvilke lande patienterne stammede fra, ej heller detaljer om operationen. Det vil dog kunne forventes en forbedring i både operations procedure og kvaliteten af alloplastikker over en periode på mere end tredive år. Studiet fandt at der var en signifikant sammenhæng mellem prædiktorer og kroniske postoperative smerter ved brug af uni- og multivariable analyse modeller.[25] Det fandtes at ved univariable modeller var der en signifikant effekt størrelse på >0.1 for flere prædiktorer, mens to prædiktorer, katastrofetænkning og preoperative smerter, havde en signifikant effektstørrelse ved multivariabel modellering.[25]

2.3 Smerte

Dette afsnit omhandler smerte hvor de anatomiske og fysiologiske egenskaber vil beskrives. Herunder vil de forskellige kategorier af smerte forklares, og hvilken sammenhæng de har til kroniske smerter.

2.3.1 Smertens anatomi og fysiologi

Smerte er af The International Association for the Study of Pain (IASP) defineret som: “*An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.*” [26].

Selvom smerte normalt er en følelse, der forsøges undgået, er det en nødvendig del af menneskets overlevelse. Det fortæller kroppen om farer eller skader som skal reageres på, så yderligere skade kan undgås. Smerte er en oplevelse hjernen har når den modtager stimuli fra neuroner i kroppen. Oplevelsen kaldes perception af smerte og er forskellig fra sensationen af smerte. Sensationen sker idet neuroner stimuleres og genererer et aktionspotentiale. Perceptionen sker først når impulsen når til hjernen, og hjernen opfatter smerten.

2.3.2 Kroppens smertetransmission

Smerter registreres af nociceptorer i kroppen. Disse smertereceptorer er frie neuronender som forgrener sig ud i hele kroppen, og ligger frit i vævet. De dækker således et stort område og kan reagere på de forskellige typer stimuli som vævet udsættes for. Disse stimuli, der aktiverer nociceptorerne, kan skyldes tryk, stræk, termiske, og kemiske påvirkninger. Receptorerne kan også være polymodale, hvilket vil sige at de kan respondere på flere typer stimuli. Aktiveringen af nociceptorerne sker oftest ikke direkte, men ved hjælp af transducerproteiner der oversætter forskellige typer stimuli, eksempelvis varmestimuli. Nociceptorerne kan dog også aktiveres direkte, for eksempel af bradykinin og prostaglandin, som er stoffer der er involverede i inflammationsreaktioner. Når nociceptorerne er aktiverede vil ionkanalerne lade Na^+ og Ca^{2+} strømme ind i det primære afferente neuron, hvorved et gradientpotentiale opbygges, og hvis dette er tilstrækkelig højt opnås neuronets tærskelværdi, hvorefter et aktionspotentiale sendes afsted. Fibrene der kan lede signalet, er enten A- δ -fibre eller C-fibre, og disse adskiller sig fra hinanden rent anatomisk ved at A-fibrene er myeliserede, hvor C-fibrene ikke er. Dette betyder at A-fibre har en højere ledningshastighed end C-fibre, og derfor er A-fibre også årsag til den første stikkende smerte efter en vævsskade, hvorimod C-fibres aktivering resulterer i en brændende smerte der fremkommer efterfølgende. [27] Flertallet af primære afferente fibre føres til rygmargens baghorn, hvor de danner synapse med ascenderende

neuroner i rygmærken. Signaloverførslen i den første synapse sker overvejende ved hjælp af de excitatoriske transmitterstoffer glutamat og Substans P. Neuronerne viderefører signalet op gennem tractus spinothalamicus, tractus spinomesencephalicus og tractus spinoreticularis til hjernestammen og thalamus. Thalamus er involveret i koordinering af signaler til højere strukturer, herunder det primære og sekundære sensoriske cortex, den primære motoriske cortex og det frontal cortex. Disse hjerneområder varetager blandt andet information om lokation, intensitet, adfærdsforandringer og kognitiv bearbejdning. Fra hjernestammen er der forbindelse til den periakvæduktale grå substans og til rostro-ventrale medulla, som er involveret i smerteregulering via descenderende baner som danner synapser i baghornet. I de descenderende baner er noradrenalin og serotonin de primære transmitterstoffer. [27]

Til smertebehandling benyttes blandt andet serotonin-plus-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI). Disse stoffer påvirker den præsynaptiske genoptagelse af serotonin og noradrenalin, og dette resulterer i en øget mængde af disse i synapsespalten, som igen resulterer i en øget aktivitet [27]. Den øgede aktivitet, resulterer i en mindsket oplevelse af smerten.

Derudover danner interneuroner også synapse med det afferente første neuron og det afferente andet neuron. Disse interneuroner er ikke smerteførende A- β -fibre, men er følsomme overfor berøring, og dette er grunden til at det virker smertelindrende eksempelvis at puste eller berøre et område der gør ondt [28].

2.3.3 Smerte og knæartrose

Ledkapsler, sener, periost og spongios væv er tæt innerveret af smertefibre, hvorimod ledbrusk ikke er innerveret af nociceptorer [27]. Dette kan forklare hvorfor røntgenfund og smerteintensitet korrelerer i så ringe grad som beskrevet i ?? [29] [27]. Ved inflammation i ledkapslen ses en rekruttering af slumrende A- δ - og C-fibre, hvilket kan føre til en sensibilisering af nervesystemet [27]. En forlænget inflammationstilstand, skade på den subkondrale knogle og en forlænget excitation af nociceptorer kan alle medføre en perifær sensibilisering, som efterfølgende kan føre til en central sensibilisering [29]. Ved perifær sensibilisering forstås, en reduktion i tærskelværdien og en øget respons af nociceptoren. Dette kan fremkomme som et resultat af en vedvarende påvirkninger inflammatoriske mediatorer, som er i beskadiget eller inflammatorisk væv. Central sensibilisering betyder at der sker en forøgelse af excitabiliteten af neuronerne i CNS, så normale input giver abnormale respons. Dette kan blive udløst af vedvarende aktivitet af nociceptorerne [30].

Perifær og central sensibilisering er blevet foreslået som to af de underliggende mekanismer ved smerter der er relateret til knæartrose og andre kroniske muskuloskeletale smertetilstande, og op til 70% af personer med knæartrose har somatosensoriske abnormaliteter der involverer sensibilisering af nervesystemet [31], [?]. Dette kan videre føre til en hypersensibilitet overfor smerter (widespread pain sensitivity- generaliserende smerter) [29]. Kroniske muskuloskeletale smertepatienter, og dermed også knæartrosepatienter, har generelt en kraftigere respons på smertefulde stimuli, og hyperalgesi i dybt væv [31]. I kroniske muskuloskeletale smertetilstande, er det vist at eksempelvis temporal summation og repetitiv tryksmerte er faciliteret i forhold til raske personer [?]. Ved knæartrose tyder det ligeledes på, at den descenderende smertefacilitation og hæmning har betydning for om knæartrosepatienter får kroniske smerter efter en TKA-operation [29]. Efter en eventuel TKA-operation kan denne hypersensibilitet

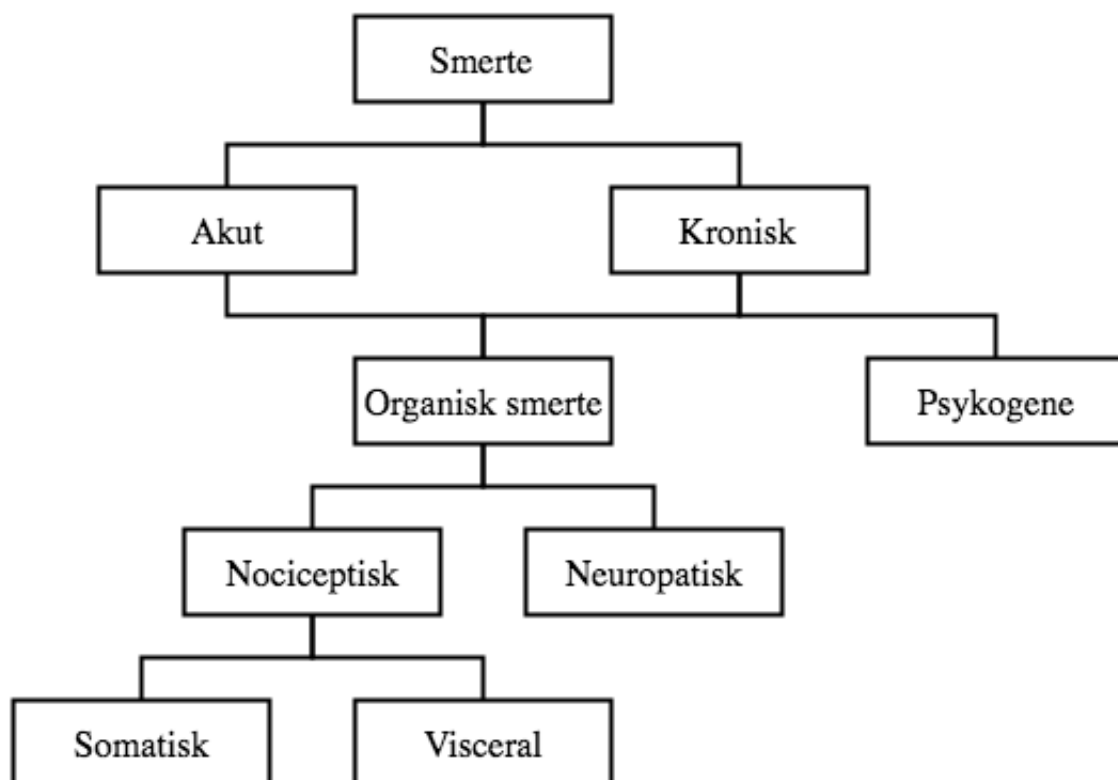
normaliseres [29], [32]. Dette er dog ikke tilfældet for en undergruppe af de patienter der får en TKA, navnlig dem med kroniske postoperative smerter. Det er blevet foreslået at en kombination af tilstedeværelsen af disse biomarkører, muligvis kan være med til at determinere, hvem der udvikler kroniske smerter efter en TKA-operation. [29]

2.3.4 Smertetyper

Der findes flere måder at opdele og kategorisere smerte på, men generelt kan det opdeles i to overordnede kategorier; akut og kronisk.

Hver kategori har flere undergrupperinger, hvor det er omdiskuteret hvordan disse grupper skal placeres. [?] På figur 2.4 er en oversigt over, hvordan smerten kategoriseres i dette projekt.

Figur 2.4: smertediagram



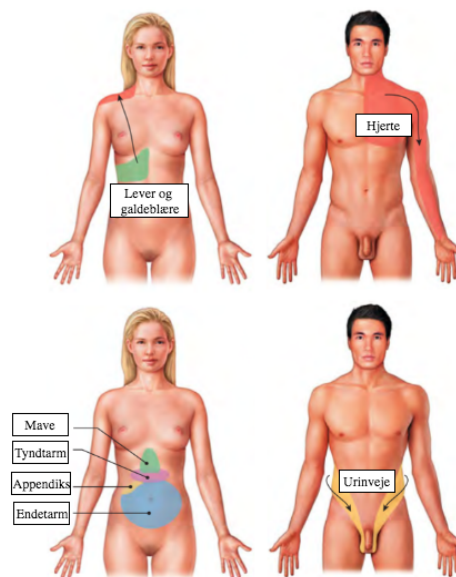
Akut smerte

Akut smerte er en nødvendig smerte, som fortæller hjernen om øjeblikkelig vævsskade, så kroppen hurtigt kan afværge dette. Akut smerte forårsages af traumer i eller på kroppen, og der skelnes herunder mellem to typer af smerte: nociceptisk og neuropatisk. Nociceptisk smerte udløses af skade på væv, herunder indre organer, overflader af kroppen og knogler. Nociceptisk smerte skyldes aktivering af nociceptorer, som oftest sidder som frie neuronender i væv. Som tidligere beskrevet er de følsomme overfor temperaturændringer, mekanisk stimuli eller kemiske ændringer, og kan derved aktiveres på mange måder. Da nociceptorer både er inde i og uden på kroppen, opdeles nociceptisk smerte i somatisk og visceral smertesensation. Somatisk smertesensation er information fra det *yderste* af kroppen. Det er således sensation fra hud og muskulaturer i overfladen af torso, hoved, hals og lemmer. [33] Smerten er øjeblikkelig og

let placerbar.

Visceral smertesensation er information fra de indre organer i hals og abdomen. Sensation herfra opfattes sjældent, da de fleste indtryk er unødvendige at tage stilling til. Hvis der i midlertid opstår smerter i disse områder er denne besværlig at placere. Smerten er typisk ikke øjeblikkelig, men mere trykkende og langvarig; mavesmerter er et eksempel på visceral smerte.

Fordi viscerele og somatiske neuroner deles om samme rygmærkessegment, kan visceral information fra indre organer blive opfattet som somatisk information ved referret smerte. Smerte på grund af skade i indre organer vil derfor typisk opfattes som somatiske smerter. Ved referret smerte kan smerte i venstre arm og skulder således være forårsaget af smerte i hjertet.



Figur 2.5: Forskudt smerte [33]

Nociceptisk smerte er oftest ikke årsag til kroniske smerter, med mindre smerterne bliver ved. Neuropatisk smerte opstår af skader på nervesystemet selv, herunder neuroner, rygmærk, neural plexus eller hjernen. Ved neuropatisk smerte registrerer neuronerne et stimuli, som kan skyldes infektioner og sygdomme som iskæmi, sclerose, diabetes og kræft. Disse stimuli kan ligeledes være forårsaget af traumer fra smerter som startede med at være nociceptiske. Dette stimuli kan, afhængigt af hvor de påvirkede neuroner er lokaliseret, resultere i forskellige former for neuropatisk smerte. Smerten kan opleves som konstant og langvarig, hvor et typisk eksempel er fantomsmerter, men kan også være lejlighedsvis som ved hyperalgesi, hvor almindelig berøring opfattes som smertefuldt. [34], [26]

Kronisk smerte

Modsat akut smerte er kronisk smerte en længerevarende oplevelse af smerte. Det er af IASP defineret som at være smerteperception som varer længere end det generelt ville forventes [26]. Oftest sættes denne grænse ved tre måneder, men i nogle kliniske undersøgelser, eller hos nogle kræftpatienter kan smerten allerede efter en måned kategoriseres som værende kronisk. Som det kan ses af figur 2.4 hænger akut og kronisk smerte sammen ved organisk

smerte. Dette skyldes, at kronisk smerte ofte opstår på baggrund af en akut smerte, som, mod forventningen, ikke stopper. Kronisk smerte kan således opleves af en person som har oplevet enten nociceptisk eller neuropatisk smerte, hvis vedkommende efter heling stadig har smerter. Kronisk smerte kan ligeledes være af psykogen oprindelse.

Psykogene smerter er, til forskel fra nociceptisk og neuropatisk smerte, ikke en egentlig skade på kroppens væv. Det er en imaginær perception af smerte, og derved den mest besværlige at præcisere, idet der ikke er og muligvis aldrig har været en fysisk årsag til smerten. Hos en person med psykogene smerter er hjernen fuldt overbevidst om, at den oplever fysiske, nociceptiske eller neuropatiske, smerter og lider deraf. Smerten er udelukkende psykisk hos personen, men er af den grund ikke mindre virkelig, grundet smertes subjektive natur. [34]

2.4 Klinisk udvælgelse af patienter

I dette afsnit undersøges det hvilke retningslinjer og faktorer der har betydning for en klinikers udvælgelse af en patient til TKA. Dette gøres med henblik på en bestemmelse af eventuelle problematikker ved en udvælgelse af patienter som kun er baseret på en klinikers vurdering. Hermed vil det være muligt senere at undersøge forskellige metoder som kan understøtte klinikerens vurdering.

Patienter som tilbydes en TKA udvælges på baggrund af en læge eller kirurgs observationer og erfaringer. Hermed afhænger udvælgelsen af patienter til en TKA operation af klinikere, hvormed patienter kan opleve forskellige anbefalinger og behandlingsmuligheder ved forskellige klinikere. I et forsøg på at standardisere behandlingen af knæartrose for alle patienter i Danmark har Sundhedsstyrelsen udarbejdet en rapport indeholdende nationale kliniske retningslinjer. Disse retningslinjer bygger hovedsageligt på lægeligt konsensus. Retningslinjerne omhandlende tilbud af TKA til patienter indeholder blandt andet at patienter kun tilbydes en TKA hvis ikke-kirurgiske behandlingsmetoder ikke har haft en tilstrækkelig virkning. En TKA kan dog tilbydes patienter som den første behandlingsmulighed hvis lægen/kirugen vurderer at patientens artrose er så svær ingen ikke-kirurgiske behandlingsmuligheder vil have en tilstrækkelig effekt. Dette kan eksempelvis være hvis patienten har en svær fejlstilling af knæet eller svær instabilitet i leddet. [4]

Sundhedsstyrelsen har ligeledes opstillet en række indikationer som kan få klinikerens til at fravælge en patient til en operation. Disse indikationer er eksempelvis hvis der er infektion i knoglen eller leddet, hvis patienten ingen smerter har i leddet eller hvis patienten har en kort forventet levetid. En anden indikator, som kan få en kliniker til at fravælge at operere patienten, er hvis patienten har urealistiske forventninger til operationen. [4] I et studie har [35] vist at patienter hvis forventninger til operationen bliver opfyldt, oplever større tilfredshed efter operationen. Ligeledes er det vist at klinikerens forventninger til en operation påvirker patientens forventninger [35]. Dette antyder at klinikere ved at forklare patienten hvad de kan forvente af operationen, kan være med til at mindske eller helt fjerne faktoren omhandlende urealistiske forventninger, hvilket kan betyde, at patienten bliver tilbudt en TKA.

Ud fra et studie af [13] anses flere af de ovennævnte retningslinjer som nogle af de vigtigste overvejelser når en ortopædkirurg skal bestemme om en patient er egnet til at modtage en TKA. [13] fandt at ortopædkirurger anser radiografisk omfang, smerte i knæet ved udførelse af hverdagsaktiviteter, funktionelle begrænsninger samt utilfredsstillende virkning af ikke-kirurgiske behandlingsmetoder som de fire vigtigste faktorer for en patients egnethed til

TKA. Det blev af [13] undersøgt om de faktorer kirurgerne mente var de vigtigste for en patients egnethed for en TKA, blev afspejlet i hvilke patienter ortopædkirurgerne tilbød en TKA. Her blev det fundet at radiografisk omfang samt funktionelle begrænsninger var betydningsfulde i forhold til patientens egnethed til TKA. De to andre faktorer, smerte i knæet samt utilfredsstillende ikke-kirurgiske behandlinger, var ikke drivene for ortopædkirurgens vurdering af patientens egnethed til TKA. Hermed blev der af [13] fundet en uoverensstemmelse mellem hvilke faktorer kirurgerne fandt vigtigst for patientens egnethed til TKA og hvilke faktorer de samme kirurger udvalgte patienter ud fra. Denne uoverensstemmelse viser hvor kompleks udvælgelsesprocessen for en TKA er, samt vanskelighederne ved at bestemme hvilke faktorer der har størst betydning for en klinikers beslutningsprocess. Udfra resultaterne fra studiet af [13] antydes det at klinikerne anvender både bevidste og ubevidste faktorer til bestemmelse af patienters egnethed til en TKA.

Flere studier har undersøgt hvilke ubevidste faktorer der kan påvirke en klinikers beslutningstagning. Eksempelvis viser resultater fra et studie udarbejdet af [36] at en patients køn har betydning for om klinikerne tilbyder patienten en TKA eller ej. I dette studie anvendte [36] to standardiserede patienter med moderat knæartrose som besøgte 71 klinikere, bestående af 38 alment praktiserende læger og 33 ortopædkirurger. Klinikerne som deltog i studiet blev ikke informeret om hvem de to standardiserede patienter var. De to standardiserede patienter var ens på alle andre punkter end køn. [36] fandt at 55% af ortopædkirurgerne kun tilbød den mandlige patient en TKA, mens ingen af ortopædkirurgerne kun tilbød den kvindelige patient en TKA. Hermed er sandsynligheden for at en kvindelig patient med moderat knæartrose, ud fra resultaterne fra [36], får tilbudt en TKA betydeligt mindre end sandsynligheden for at en mandlig patient får tilbudt operationen. Dette er problematisk da en større andel af knæartrose patienterne er kvinder, hvor flere af disse hermed først vil blive tilbudt en TKA når deres knæartrose er forværret. Det indikeres at resultatet af operationen bliver forværret i takt med at kompleksiteten af patientens artrose stiger. [37] Dette betyder at flere af de kvindelige artrosepatienter får et forværret resultat end hvis de var blevet tilbudt operationen ligestillet med de mandlige patienter. [36]

Mulige grunde til den fundne bias i studiet af [36] kan være, at størstedelen af klinikerne der deltog i forsøget var mænd. Ud af de 71 klinikere som deltog i forsøget var 59 af disse mænd. Resultaterne fra studiet viser ingen signifikant forskel i andelen af mandlige klinikere som kun tilbød den mandlige patient en TKA, og andelen af kvindelige klinikere som kun tilbød den mandlige patient en TKA. Det kunne dog undersøges om klinikere har tendens til oftere at henvise patienter af deres eget køn til en TKA end patienter af det modsatte køn. Dette kunne være relevant at undersøge da studier har vist forskelle i mænd og kvinders kommunikationsmetoder, hvormed klinikerens eget køn kan have en betydning for hvordan en patients beskrivelse af sygdommen opfattes og dermed vurderes. [38] I en spørgeskemaundersøgelse hvor ortopædkirurger blev bedt om at vurdere betydningen af en patients køn i forhold til om de ville henstille patienten til en TKA eller ej svarede cirka 93% af de adspurgte kirurger at køn ikke ville have nogen betydning for deres vurdering af patienten [39]. Dette kan antyde at den forskel [36] fandt i deres forsøg, er som følge af en underbevidst bias hos klinikerne. Teorien understøttes dog også af resultaterne fra et studie udarbejdet af [40], hvor det blev undersøgt om en patients race og køn ville have betydning for ortopædkirurgers vurdering af patienter.

I dette studie blev videoer med patienter med svær knæartrose anvendt. Ligesom i studiet af

Borkhoff et al., 2008 [36] var patienterne kun forskellige i køn og race. Dy et al., 2014 [40] fandt ingen signifikant forskel på kirurgernes vurdering af de fire standardiserede patienter. Denne forskel i resultaterne mellem [36] og [40] kan skyldes forskellen i patienternes grad af artrose. Ved patienter med svær artrose ses ingen bias, mens der ved patienter med moderat artrose blev fundet bias. Dette antyder at kirurgernes bias kun har betydning for patienter, hvor der ikke er fuldstændig klare indikationer på at patienten skal opereres.

I tilfælde hvor der ikke er klare indikationer på at patienten vil have gavn af en TKA, ville en metode der vil kunne hjælpe klinikerne med at udføre en vurdering uden bias være fordelagtig. Ved anvendelse af en sådan metode vil det ligeledes være muligt at inddrage andre faktorer i udvælgelsen af patienter til TKA. Dette vil eksempelvis kunne gøres ved at anvende en metode som kan hjælpe klinikere med at vurdere patienters risiko for at udvikle kroniske smerter efter TKA operationen. Hermed vil det være muligt at mindske fordelingen imellem den tekniske succes og den humane succes ved en TKA operation.

Ud fra et teknisk synspunkt er stort set alle TKA operationer succesfulde, mens kun omkring 80% af patienter der har fået udført en TKA-operation er fundet smertefri et år efter operationen. [6] [15] En succesfuld operation defineres dermed forskelligt alt efter hvilken synsvinkel der arbejdes ud fra. Ud fra en human synsvinkel defineres en succesfuld TKA operation som en operation hvor patienten er tilfreds med resultatet af denne.

Ud fra en teknisk synsvinkel er en TKA operation succesfuld når denne opfylder kravene opstillet af [6]. Problematikken opstår ved de 20% af TKA operationerne som kun er succesfulde ud fra en teknisk vinkel. For at mindske denne procentdel vil det være fordelagtigt at finde en metode som hæver antallet af tilfredse patienter uden at sænke antallet af operationer som opfylder de tekniske krav. Da kronisk smerte er en af de hyppigste årsager til utilfredshed blandt patienter efter en TKA operation, vil det at minimere antallet af patienter med postoperativ kronisk smerte kunne sænke antallet af utilfredse patienter. [15] For ikke at mindske andelen af teknisk succesfulde TKA operationer, vil en metode som ikke påvirker selve operationsteknikken være at foretrække. Ligeledes skal metoden kunne mindske eventuelle bias fra klinikere, og systematisere udvælgelsen af patienter til en TKA.

Ud fra disse kriterier vil metoder, som gør det muligt at forudsige patienter, som er i risikogruppen for at få kroniske smerter efter en TKA, være fordelagtig. Hermed vil en del af de TKA operationer som ikke gavner patienten kunne undgås, hvilket ville bidrage til at andelen af succesfulde operationer ud fra et humant synspunkt vil stige.

Disse metode vil dog give en ny humanistisk problemstilling, idet de patienter som ikke tilbydes en TKA på grund af udvælgelsesmetoden, stadig vil have moderat til svær knæartrose. Disse patienter skal tilbydes en alternativ behandlingsmetode, for at løse den tilbageværende humanistiske problemstilling. Den alternative behandlingsmetode skal afhjælpe knæartrosen uden stor risiko for at patienten får kroniske smerter. Dette er tilfældet da problematikken blot flyttes til et andet område, hvis patienten ikke udredes. En sådan alternativ behandlingsmetode vil kunne undersøges nærmere efter en metode til forudsigelse af patienter med postoperative kroniske smerter er fundet.

De ovenstående kriterier vil kunne opfyldes af flere forskellige metoder. En analyse af disse metoder vil derfor kunne antyde hvilken af disse metoder der vil være mest fordelagtig at anvende til præoperativ undersøgelse af patienter, således patienter med risiko for udvikling

af postoperative kroniske smerter kan identificeres.

2.5 Teknologier til smerteklassificering

I denne sektion vil nuværende teknologier til undersøgelse af neural aktivitet blive beskrevet med særlig fokus på anvendelse i forbindelse med undersøgelse af smerteopfattelse. Det økonomiske aspekt vil ligeledes blive analyseret for de enkelte teknologier. Afslutningsvis vil der blive foretaget en sammenligning med henblik på at identificere fordele og ulemper ved de enkelte teknologier.

For at understøtte klinikerens vurdering af de enkelte patienter vedrørende henstilling til TKA, kan det overvejes, hvorvidt det vil være hensigtsmæssigt at tilføje en ekstra undersøgelse til patientens udredningsforløb forud for beslutningstagen. Relevante undersøgelser kan eksempelvis være objektive målinger af neural aktivitet i forskellige situationer, samt vurdering af patienternes individuelle respons på forskellige typer af stimuli.

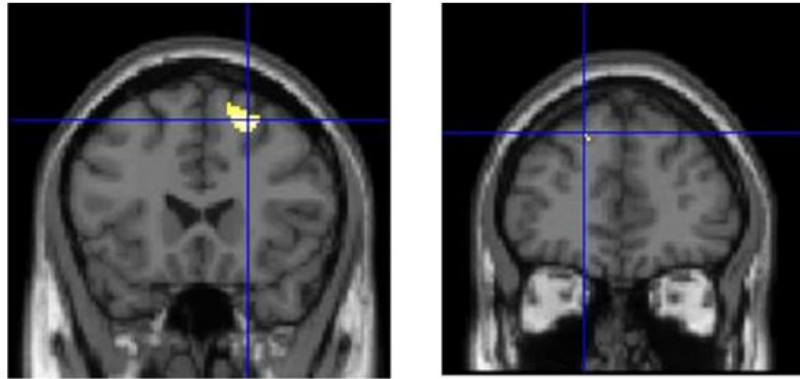
2.5.1 Functional Magnetic Resonance Imaging

Functional Magnetic Resonance Imaging(fMRI) er en metode til at undersøge aktiviteten i neuronerne i hjernen. Generelt er MRI en metode til at synliggøre protoner; dermed er det muligt at afbilde kroppens væv, da dette primært er udgjort af hydrogen-atomer, som indeholder netop én proton. Ved en MRI-scanning udsættes objektet, eksempelvis en patient, for et eksternt magnetfelt, hvilket medfører, at der opstår et parallelt magnetfelt i objektet. Dermed er det muligt at detektere de tilstedeværende protoner, da deres retning skaber det parallelle magnetfelt i kroppen. [41] Udgifterne til fMRI omfatter blandt andet indkøb af MR-scanner samt anvendelse og vedligehold. Prisen for en MR-scanner ligger mellem 1 og 8 millioner kr. [42] **Note: Her bliver tilføjet mere økonomi specifikt** Der findes forskellige teknikker til fMRI, hvoraf de fleste anvender Blood Oxygenation Level-Dependent(BOLD) kontrast. Ved anvendelse af denne kontrast, udnyttes det, at der ved aktivitet i hjernens forskellige områder, vil ske en ændring af mængden af ilt i blodet, hvilket påvirker magnetfeltets styrke. Dermed vil det, ved hjælp af kontrastvæsken, være muligt at følge blodgennemstrømningens styrke i hjernens forskellige områder, og dermed belyse områder med øget aktivitet. [41]

Anvendelse til detektion af smerte

fMRI har i flere studier været anvendt til at undersøge neural aktivitet i forbindelse med knæsmarter. I et studie af [43] er det ved hjælp af fMRI blevet undersøgt, hvorvidt der er forskel på oplevelsen af kroniske smerter hos patienter med artrose og på smerter fremkaldt med tryk. Forsøgsparticipanterne var opdelt i en gruppe patienter med artrose i knæet og en gruppe raske individer. [43] viste at de to grupper oplevede den kunstigt fremkaldte knæsmerte ens; der forekom stort set ingen variationer imellem de to grupper. Hos artrosepatienterne forekom der forskel i oplevelsen af de kroniske og de kunstigt fremkaldte smerter. [43] I et andet studie af [44] er det undersøgt, hvilke forskelle der forekom i cerebral respons hos en gruppe raske forsøgspersoner og en gruppe forsøgspersoner med kroniske knæsmarter forårsaget af artrose. Begge grupper blev udsat for akut smerte i knæet gennem invasive elektroder imens der blev foretaget en fMRI scanning. Studiet viste, at der hos gruppen af patienter med kroniske

knæsmarter forekom en højere aktivitet i det dorsolaterale præfrontale cortex end hos gruppen af raske forsøgspersoner. [44] fMRI kan således påvise forskelle på hvordan smerte opleves af forskellige grupper af mennesker. figur 2.6 illustrerer forskellen i neural aktivitet mellem patienterne og den raske forsøgsgruppe.



Figur 2.6: Figuren illustrerer forskellen imellem henholdsvis patientgruppen og den raske forsøgsgruppe. Det fremgår, at aktiviteten i det dorsolaterale cortex er signifikant højere hos patienterne end hos de raske individer. [44]

2.5.2 Quantitative sensory testing

Quantitative sensory testing (QST) er en metode til undersøgelse af det sensoriske nervesystems funktion. Metoden kan anvendes til undersøgelse af forskellige egenskaber, herunder smertegrænser. QST eksponerer patienten for forskellig sensorisk sensation, herunder tests, der involverer varme og kulde, vibration og tryk. Dermed er det muligt at identificere grænserne for henholdsvis perception og smerte. [45] Prisen for en maskine som kan anvendes til QST afhænger af hvilken QST protokol der anvendes. Firmaet Nocitech har udarbejdet en maskine som kan anvendes til at undersøge tre parametre med henblik på detektering af muskuloskeletale smerter. Denne maskine koster ~200.000 kr. [46] QST kræver i modsætning til fMRI ikke scanning eller anden billeddiagnostisk undersøgelse.

Der findes forskellige protokoller til udførelsen af QST, afhængigt af hvad formålet er med undersøgelsen. De forskellige protokoller indeholder forskellige tests, hvilket er baseret på fokusområdet. Et eksempel er en QST-protokol udviklet af German Network on Neuropathic Pain til undersøgelse af neuropatisk smerte. Ved brug af denne model anvendes syv forskellige tests til at vurdere 13 parametre, herunder seks temperaturtests til detektion af grænser for perception og smerte, samt syv mekaniske tests til detektion af tilsvarende grænser, her med henholdsvis spidse og stumpe genstande. I forbindelse med udarbejdelse af modellen er der desuden lavet tests for at opstille referenceværdier, der tager højde for køn og alder. [47]

Anvendelse til detektion af smerte

QST bliver i forskningsregi anvendt til undersøgelse af patienter der får udført TKA. I et studie af [48] er en anden QST-protokol anvendt til at undersøge 20 patienter med artrose i knæet før og efter en TKA. Formålet hermed var at identificere faktorer, der har indvirkning på udviklingen af postoperative smerter. QST blev udført henholdsvis før operationen og efterfølgende en og fire dage samt en og fire måneder efter operationen. Parametrene der blev

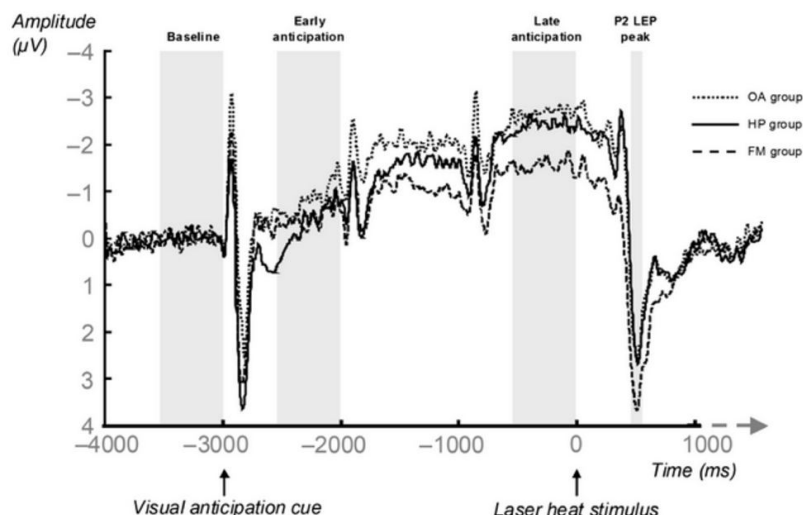
undersøgt i QSTen var tærskelværdier for temperatur, mekanisk smerte og hvordan de enkelte patienter responderede på en eksponering for temperaturer over tærskelværdierne. Studiet fandt, at der forekommer en sammenhæng mellem periodiske smerter efter operationen og de patienter, der oplever hyperalgesi under eksponering for varme. [48] Der skal imidlertid tages højde for, at der er flere fejlkilder forbundet med QST, da nøjagtigheden i høj grad afhænger af både patientens og undersøgerens præcision under udførelsen af de enkelte tests. Det må således forventes, at der kan forekomme variationer mellem enkelte QST udført på den samme patient. [45] Forskningen i QST er intensiveret de senere år, i et studie fra 2015 af Arendt-Nielsen et al., 2015 [49], der er baseret på revideret af 17 studier, fandt man med QST at perifer og central sensibilisering er et prominent fænomen ved led artrose. Der vil med udviklingen i QST, være muligt at profilere patienter og øge forståelsen af smertemekanismerne ved ledsmerter. [49]

2.5.3 Elektrofysiologiske undersøgelsesmetoder

De elektrofysiologiske undersøgelsesmetoder dækker over tests, der kontrollerer elektrisk aktivitet i kroppens celler. I hviletilstand har et neuron en fast spænding over sin membran. Når dette membranpotentiale ændres som følge af ændringer i koncentrationen af natrium- og kaliumioner inden- og udenfor cellen, genereres et aktionspotentiale, som vandrer langs cellens akson og videre til de følgende neuroner. Dette kan detekteres ved anvendelse af invasive eller non-invasive elektroder. Til monitorering af neuronernes funktionalitet i encephalon anvendes elektroencephalografi (EEG) mens der til monitorering af neuronernes funktionalitet i resten af kroppen anvendes elektroneurografi (ENG). Prisen for et EEG system er ~550.000 kr. [50] For at en elektrofysiologisk undersøgelse kan anvendes til at stille en diagnose, skal resultaterne herfra understøttes af andre kliniske undersøgelser, herunder prøver og lægesamtaler. [51]

Anvendelse til detektion af smerte

I et studie af [52], er EEG blevet anvendt til at undersøge, hvordan to patientgrupper med forskellige sygdomme opfatter smerte. I studiet indgik en gruppe af patienter med artrose og en gruppe patienter med sygdommen fibromyalgi, der forårsager muskel- og ledsmerter [52][?]. Hos de to patientgrupper blev det undersøgt, hvordan encephalon genererer signal for henholdsvis en forventning om og en decideret udløst smerte. Disse data sammenlignes med en kontrolgruppe bestående af raske personer. Der blev foretaget to målinger for at undersøge aktiviteten under forventning om smerte samt en måling under påført smerte. For hver forsøgsperson blev det efter målingerne undersøgt, fra hvilken elektrode, der detekteredes den højeste amplitude, hvormed denne og de otte nærmeste elektroder blev udvalgt til yderligere analyse og udregning af gennemsnitlig amplitude. De gennemsnitlige målinger for de tre forsøgsgrupper er illustreret i figur 2.7.



Figur 2.7: Figuren illustrerer de gennemsnitlige målinger for de tre forsøgsgrupper. Tidspunkter for måling af baseline, tidlig forventning, sen forventning og oplevelse af smerte er angivet på figuren. [52]

Ud fra resultaterne var det muligt at undersøge i hvilke områder, der forekom særlig aktivitet ved hjælp af blandt andet billeddannende programmer. Resultaterne for studiet antyder, at de to patientgrupper responderer ens på forventningen om smerte, på trods af, at fibromyalgipatienternes respons var kraftigere. Disse resultater indikerer, at denne tendens kan være generelt gældende for patienter med kroniske smerter. [52] Udgifterne til EEG-undersøgelse omfatter indkøb af udstyr samt løn til medarbejderne, der er med til at udføre undersøgelsen[53].

2.5.4 Vurdering af teknologier til smerteklassificering

En optimal teknologi som vil kunne fungere som supplement til klinikerens beslutningstagen, vil skulle opfylde en bestemt række kriterier. Et af disse kriterier er at denne teknologi skal kunne anvendes til at klassificere smerte. Hvis ikke dette krav er opfyldt, vil teknologien ikke være anvendelig til at identificere patienterne i risikogruppen for at udvikle kroniske postoperative smerter, og vil heraf ikke kunne fungere som supplement. Teknologien bør tilmed være minimalt invasiv i afbenyttelse, hvoraf der bør opstå færrest mulige risici ved benyttelse. Ligeledes skal omkostningerne til anskaffelse af teknologien være mindst mulige, da dette vil være medvirkende til at teknologien vil være lettere organisatorisk implementerbar.

De analyserede teknologier er vurderet ud fra ovenstående kriterier, og resultatet heraf ses i tabel 2.3

Teknologi	Klassificere smerte	Minimalt invasiv	Anskaffelsespris [dkk]
fMRI	x	-	1 til 8 mio.
QST	x	x	200.000
Elektrofysiologisk	x	(x)	550.00

Tabel 2.3: I tabellen ses hvilke kriterier de forskellige teknologier opfylder. Ved placering af 'x', indikeres det at kriteriet er opfyldt, men ved '(x)' er kriteriet blot delvist opfyldt. Ved placering af '-' er kriteriet ikke opfyldt.

Alle de analyserede teknologier opfylder første kriterie vedrørende klassificering af smerte. Teknologierne opfylder ikke alle kravet vedrørende at skulle være minimalt invasiv. Dette medfører at fMRI bliver ekskluderet som en eventuel supplement til klinikerens beslutningstagen. fMRI kategoriseres som en invasiv teknologi, da patienten får injiceret kontraststoffet før denne metode kan anvendes til klassificering af patienten. QST opfylder kriteriet fuldt ud ved ikke at benytte invasive metoder til klassificeringen af smerte. Elektrofysiologiske metoder opfylder blot kriteriet delvist, hvilket er et resultat af at denne teknologi kan benytte både invasive og non-invasive elektroder til detektering af signalet, samt til dannelsen af kunstig smerte gennem elektrisk stimulation.

I forhold til anskaffelsesprisen vil QST af de analyserede teknologier, være billigst. Ved implementering af QST skal teknologien indkøbes fra ny, hvilket er et resultat af det denne på nuværende tidspunkt blot benyttes i forskningsregi. MR-scannere og elektrofysiologiske metoder er allerede implementeret og bliver benyttet til anden diagnosticering og behandling. Resultatet heraf medfører at prisen for fMRI og de elektrofysiologiske metoder ikke er reel. Ved implementering af disse teknologier kan det antages at nyt udstyr ikke nødvendigvis bør indkøbes. Dog skal der tages forbehold at disse teknologier bliver anvendt andetsteds på hospitalet, hvormed der skal tages højde for længere ventetider for patienten end ved afbenyttelsen af QST. Dette kan antages da QST, som tidligere nævnt, ikke anvendes til diagnosticering af andre sygdomme.

Ud fra kriterierne og ovenstående overvejelser vil QST være den bedst egnede af de tre analyserede smerteklassificeringsmetoder som supplement til klinikerens udvælgelse af patienter til en TKA-operation.

2.6 Problemafgrensning

Selvom operationerne bliver udført ‘perfekt’ så er 11 til 25% af patienterne stadig utilfredse. Det tyder på at disse patienter er utilfredse pga. deres manglende resultater efter operationen, relateret til smerte og funktionsnedsættelse. Klinikerne er ansvarlig for beslutningstagen hvorvidt en patient er egnet til at modtage en TKA-operation. Klinikerne formår succesfuldt at udvælge 75 til 81% af patienterne, på baggrund af deres erfaring, radiologiske fund, symptom vurdering, samt patientens egne udtalelser. Den resterende patientgruppe er utilfredse med resultatet, hvilket indikerer at udvælgelsesmetoden ikke er god nok, og at eventuelle bias kan have medvirket til dette resultat. Det kunne derfor, for klinikerne og patienten være fordelagtigt hvis den benyttede metode blev optimeret. Optimeringen kunne indebære afbenyttelse af en teknologisk metodik. Den teknologiske tilgang skulle medføre nogle faktiske resultater som skal supplere og bidrage til klinikerens beslutningstagen. Hvis en teknologisk metode skal kunne implementeres kræves det at denne muliggør identificering af patientgruppen, hvis risiko for kroniske komplikationer postoperativt, er størst. Den teknologiske tilgang bør ydermere være minimalt invasiv, omkostningseffektiv og let organisatorisk implementerbar. Disse kriterier opfyldes på bedste vis af QST, blandt de analyserede smertediagnosticeringsmetoder, hvormed det antydes at QST vil være den teknologiske tilgang som bedst vil kunne supplere klinikerens beslutningstagen.

2.6.1 Problemformulering

Hvilke konsekvenser er der forbundet med en implementering af QST som supplement til klinikerens vurdering af patienten til indstilling til TKA, på de ortopædkirurgiske afdelinger i Region Nordjylland?

Litteratur

- [1] Esben Maulengracht Flachs, Louise Eriksen, and Mette Bjerrum Koch. Sygdomsbyrden i danmark. 2015.
- [2] Torben Schroder. *Basisbog i medicin og kirugi 5. udgave*. 2012.
- [3] Andrew David Beswick, Vikki Wylde, Rachael Gooberman-Hill, Ashley Blom, and Paul Dieppe. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ open*, 2(1):e000435, 2012. ISSN 1471-2474. doi: 10.1186/s12891-015-0469-6. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3289991&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [4] Søren Brostrøm. *Knæartrose - nationale kliniske retningslinjer og faglige visitationsretningslinjer*. 2012. ISBN 978-87-7104-442-3.
- [5] Ole Simonsen, Anne Birgitte; Jørgensen, Anette; Laursen, Mogens Berg; Jørgensen, Mogens Brouw; Rasmussen, Sten; Simonsen. Klinisk, radiologisk og artroskopisk graduering af knæartrose. *ugeskrift for læger*, 173:956–958, 2011. doi: 0041-5782.
- [6] Anders Odgaard and Gentofte Hospital. Dansk Knæalloplastikregister, {\AA}rsrapport 2016.
- [7] DKR. *Dansk Knæalloplastik Register*. 2011. ISBN 9788799336432.
- [8] Martin Lind. Artrose, Knæ, 2016. URL <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/ortopaedi/tilstande-og-sygdomme/knae/artrose-knae/>.
- [9] Sundhedstyrelsen. Sundhedstyrelsens/WHO's definition af Fedme. URL <https://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ1999/fedme/Sektion1.htm>.
- [10] Henrik Vestergaard. Overvægt og fedme, 2014. URL <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/hormoner-og-stofskifte/sygdomme/overvaegt-og-kost/overvaegt-og-fedme/>.
- [11] Henrik Vestergaard. Overvægt (Lægehåndbogen), 2016. URL <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/overvaegt/overvaegt/>.
- [12] Martin Lind. Slidgigt i knæet (Knæartrose), 2016. URL <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/knae/slidgigt-i-knaet-knaeartrose/>.
- [13] Søren T. Skou, Ewa M. Roos, Mogens B. Laursen, Michael S. Rathleff, Lars Arendt-Nielsen, Ole Simonsen, and Sten Rasmussen. Criteria used when deciding on eligibility for total knee arthroplasty - Between thinking and doing. *Knee*, 23(2):

- 300–305, 2016. ISSN 18735800. doi: 10.1016/j.knee.2015.08.012. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2015.08.012>.
- [14] Kristian K Petersen, Ole Simonsen, Mogens B Laursen, Thomas a Nielsen, Sten Rasmussen, and Lars Arendt-Nielsen. Chronic postoperative pain after primary and revision total knee arthroplasty. *The Clinical journal of pain*, 31(1):1–6, 2015. ISSN 1536-5409. doi: 10.1097/AJP.0000000000000146. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25485953>.
- [15] Robert B. Bourne, Bert M. Chesworth, Aileen M. Davis, Nizar N. Mahomed, and K. D J Charron. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: Who is satisfied and who is not? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468(1):57–63, 2010. ISSN 0009921X. doi: 10.1007/s11999-009-1119-9.
- [16] Cale A. Jacobs, Christian P. Christensen, and Tharun Karthikeyan. Patient and Intraoperative Factors Influencing Satisfaction Two to Five Years After Primary Total Knee Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*, 29(8):1576–1579, 2014. ISSN 15328406. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.022. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.01.008>.
- [17] V I Sakellariou, L A Poultides, Y Ma, J Bae, S Liu, and T P Sculco. Risk Assessment for Chronic Pain and Patient Satisfaction After Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics*, 39(1):55–62, 2016. ISSN 0147-7447. doi: 10.3928/01477447-20151228-06. URL <http://www.isinet.com/doi/10.3928/01477447-20151228-06>.
- [18] A. Von Keudell, S. Sodha, J. Collins, T. Minas, W. Fitz, and A. H. Gomoll. Patient satisfaction after primary total and unicompartmental knee arthroplasty: An age-dependent analysis. *Knee*, 21(1):180–184, 2014. ISSN 09680160. doi: 10.1016/j.knee.2013.08.004. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2013.08.004>.
- [19] Adobe Stock. URL <https://stock.adobe.com/dk/>.
- [20] C. Juhl, R. Christensen, E. M. Roos, W. Zhang, and H. Lund. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis and Rheumatology*, 66(3):622–636, 2014. ISSN 23265205. doi: 10.1002/art.38290.
- [21] Søren T. Skou. Træning som smertestillende medicin ved artrose er effektiv og uden alvorlige bivirkninger. *ugeskrift for læger*, 178:1139, 2016. URL http://ugeskriftet.dk/videnskab/traening-som-smertestillende-medicin-ved-artrose-er-effektiv-og-uden-alvorligehttp://ugeskriftet.dk/files/V68364_{_}0.pdf.
- [22] Søren T. Skou, Roos E.M., Laursen M.B., Rathleff M.S., Arendt-Nielsen L., and Simonsen O. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *New England Journal of Medicine*, 373(17):1597–1606, 2015. ISSN 1533-4406. doi: 10.1056/NEJMoa1505467. URL <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1505467> <http://www.ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=>

- N{&}AN=2015469720\$\delimiter"026E30F\$nh<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS{&}PAGE=reference{&}D=emed13{&}NEWS=N{&}AN=26488691>.
- [23] Marco Sanna, Cristina Sanna, Francesco Caputo, Giuseppe Piu, and Massimiliano Salvi. Surgical approaches in total knee arthroplasty. *Joints*, 1(2):34–44, 2013. ISSN 2282-4324. doi: 10.11138/jts/2013.1.2.034. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4295696{&}tool=pmcentrez{&}rendertype=abstract>.
- [24] The Stone Clinic Orthopedic Surgery and & Rehabilitation. Total knee replacement surgical technique. URL <http://www.stoneclinic.com/tkrillustration>.
- [25] G. N. Lewis, D. A. Rice, P. J. McNair, and M. Kluger. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 114(4):551–561, 2015. ISSN 14716771. doi: 10.1093/bja/aeu441.
- [26] Amiram Carmon. *Classification of chronic pain*. 1994. ISBN 0931092051.
- [27] Jørgen B. Dahl, Lars Arendt-Nielsen, and Troels Staehelin Jensen. *Smerter (Baggrund, Evidens, Behandling)*. 3 udgave edition, 2013. ISBN 9788777497032.
- [28] Cindy L Stanfield. *Principles of Human Physiology*. Pearson ne edition. ISBN 9781292026428.
- [29] Kristian Kjær Petersen, Thomas Graven-Nielsen, Ole Simonsen, Mogens Berg Laursen, and Lars Arendt-Nielsen. Preoperative pain mechanisms assessed by cuff algometry are associated with chronic postoperative pain relief after total knee replacement. *Pain*, 157:1, 2016. ISSN 0304-3959. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000531. URL <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage{&}an=00006396-9000000000-99581>.
- [30] Matthew Thakur, Anthony H Dickenson, and Ralf Baron. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nature reviews. Rheumatology*, 10(6):374–80, 2014. ISSN 1759-4804. doi: 10.1038/nrrheum.2014.47. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686507>.
- [31] Lars Arendt-Nielsen, Hongling Nie, Mogens B. Laursen, Birgitte S. Laursen, Pascal Madeleine, Ole H. Simonsen, and Thomas Graven-Nielsen. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 149(3):573–581, 2010. ISSN 03043959. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.003. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.003>.
- [32] T. Graven-Nielsen, T. Wodehouse, R. M. Langford, L. Arendt-Nielsen, and B. L. Kidd. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis and Rheumatism*, 64(9):2907–2916, 2012. ISSN 00043591. doi: 10.1002/art.34466.
- [33] Bartholomwe EF Martini FH, Nath JL. *Fundamental of Anatomy and Physiology*. Pearson, 9th edition, 2012. ISBN 9780321709332. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- [34] L. Giangregorio, A. Papaioannou, A. Cranney, N. Zytaruk, and J. D. Adachi. Fragility Fractures and the Osteoporosis Care Gap: An International Phenomenon. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 27(1):293–305, 1997. ISSN 00490172. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.11.001.

- [35] Marta Gonzalez Sáenz de Tejada, Antonio Escobar, Carmen Herrera, Lidia García, Felipe Aizpuru, and Cristina Saraqueta. Patient expectations and health-related quality of life. *Value in Health*, 13(4):447–454, 2010. ISSN 1369-7625. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00685.x. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20088892>.
- [36] Cornelia M. Borkhoff, Gillian A. Hawker, Hans J. Kreder, Richard H. Glazier, Nizar N. Mahomed, and James G. Wright. The effect of patients’ sex on physicians’ recommendations for total knee arthroplasty. *Cmaj*, 178(6):681–687, 2008. ISSN 08203946. doi: 10.1503/cmaj.071168.
- [37] Paul R. Fortin, Ann E. Clarke, Lawrence Joseph, Matthew H. Liang, Michael Tanzer, Diane Ferland, Charlotte Phillips, Alison J. Partridge, Patrick Bélisle, Anne H. Fossel, Nizar Mahomed, Clement B. Sledge, and Jeffrey N. Katz. Outcomes of total hip and knee replacement: Preoperative functional status predicts outcomes at six months after surgery. *Arthritis and Rheumatism*, 42(8):1722–1728, 1999. ISSN 00043591. doi: 10.1002/1529-0131(199908)42:8<1722::AID-ANR22>3.0.CO;2-R.
- [38] Richard L Street Jr. Gender differences in health care provider–patient communication: are they due to style, stereotypes, or accommodation? *Patient Education and Counseling*, 48(3):201–206, 2002. ISSN 0738-3991. doi: 10.1016/S0738-3991(02)00171-4. URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0738-3991\(02\)00171-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0738-3991(02)00171-4).
- [39] J. G. Wright, P. Coyte, G. Hawker, C. Bombardier, D. Cooke, D. Heck, R. Dittus, and D. Freund. Variation in orthopedic surgeons’ perceptions of the indications for and outcomes of knee replacement. *Cmaj*, 152(5):687–697, 1995. ISSN 08203946.
- [40] Christopher J. Dy, Stephen Lyman, Carla Boutin-Foster, Karla Felix, Yoon Kang, and Michael L. Parks. Do Patient Race and Sex Change Surgeon Recommendations for TKA? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 473(2):410–417, 2014. ISSN 15281132. doi: 10.1007/s11999-014-4003-1.
- [41] Wolfgang Walz. *fMRI techniques and protocols, Chapter 1*. 2009. ISBN 9781603279185.
- [42] Laice Glover. Why Does an MRI Cost So Darn Much?, 2014. URL <http://time.com/money/2995166/why-does-mri-cost-so-much/>.
- [43] Elle L Parks, Paul Y Geha, Marwan N Baliki, Jeffrey Katz, Thomas J Schnitzer, and A Vania Apkarian. NIH Public Access. 15(8):1–18, 2012. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.12.007.Brain.
- [44] Takeshi Hiramatsu, Kazuyoshi Nakanishi, Shinpei Yoshimura, Atsuo Yoshino, Nobuo Adachi, Yasumasa Okamoto, Shigeto Yamawaki, and Mitsuo Ochi. The dorsolateral prefrontal network is involved in pain perception in knee osteoarthritis patients. *Neuroscience Letters*, 581:109–114, 2014. ISSN 18727972. doi: 10.1016/j.neulet.2014.08.027. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.08.027>.

- [45] David Yarnitsky and Michal Granot. *Handbook of Clinical Neurology, Chapter: Quantitative Sensory Testing*, volume 81. 2006. ISBN 9780444519016. doi: 10.1016/S0072-9752(06)80031-X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808849> <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007297520680031X>.
- [46] NociTech. Cuff Pressure Algometry, 2016. URL <http://nocitech.com/technology.html>.
- [47] R. Rolke, R. Baron, C. Maier, T. R. Tölle, R. D. Treede, A. Beyer, A. Binder, N. Birbaumer, F. Birklein, I. C. Bötefür, S. Braune, H. Flor, V. Hüge, R. Klug, G. B. Landwehrmeyer, W. Magerl, C. Maihöfner, C. Rolko, C. Schaub, A. Scherens, T. Sprenger, M. Valet, and B. Wasserka. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3):231–243, 2006. ISSN 03043959. doi: 10.1016/j.pain.2006.01.041.
- [48] Valéria Martinez, Dominique Fletcher, Didier Bouhassira, Daniel I. Sessler, and Marcel Chauvin. The evolution of primary hyperalgesia in orthopedic surgery: Quantitative sensory testing and clinical evaluation before and after total knee arthroplasty. *Anesthesia and Analgesia*, 105(3):815–821, 2007. ISSN 00032999. doi: 10.1213/01.ane.0000278091.29062.63.
- [49] L. Arendt-Nielsen, L. L. Egsgaard, K. K. Petersen, T. N. Eskehave, T. Graven-Nielsen, H. C. Hoeck, and O. Simonsen. A mechanism-based pain sensitivity index to characterize knee osteoarthritis patients with different disease stages and pain levels. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 19(10):1406–1417, 2015. ISSN 15322149. doi: 10.1002/ejp.651.
- [50] Biosemi. How much does a BioSemi biopotential measurement system cost?, 2016. URL <http://www.biosemi.com/faq/prices.htm>.
- [51] Andrew J. Robinson and Lynn Snyder-Mackler. *Clinical Electrophysiology*. 2008.
- [52] Christopher A. Brown, Wael El-Deredy, and Anthony K. P. Jones. When the brain expects pain: common neural responses to pain anticipation are related to clinical pain and distress in fibromyalgia and osteoarthritis. *European Journal of Neuroscience*, 2013.
- [53] R M Green, W J Messick, J J Ricotta, M H Charlton, R Satran, M M McBride, and J a DeWeese. Benefits, shortcomings, and costs of EEG monitoring. *Annals of surgery*, 201(6):785–92, 1985. ISSN 0003-4932. doi: 10.1097/00000658-198506000-00017. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24682651>.