

Indholdsfortegnelse

Kapitel 1	Introduktion	1
Kapitel 2	Problemanalyse	3
2.1	Patientgruppe	3
2.2	Behandling	6
2.3	Smerte	8
2.4	Klinisk udvælgelse af patienter	14
2.5	Teknologier til vurdering af smerte	17
Kapitel 3	Syntese	21
Litteratur		23

Artrose er den mest udbredte gigtsygdom. Derudover er den en af de mest udbredte kroniske sygdomme i Danmark (**Tilføj: Hvad er kronisk sygdom**) [1]. Artrose er en kronisk ledsygdom der kan ramme alle ledstrukturer, men rammer primært ledfladernes bruskdele [2].

Typiske symptomer ved artrose er smerter, herunder belastningssmerter, og i nogle tilfælde hvilesmerter, ømhed og ledstivhed. 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, er prævalensen på 800.000 personer i alt i Danmark. Derudover medfører sygdommen over 20.000 indlæggelser i det danske sundhedsvæsen på årlig basis [1]. Forekomsten af artrose stiger med alderen, hvor det især er de 55-84 årige der er overrepræsenterede. Desuden er der en højere forekomst blandt kvinder end mænd [1]. Personer der har et uddannelsesniveau der svarer til en kort eller ingen uddannelse, vil også have flere indlæggelser end personer der har en mellemlang- til lang uddannelse. Overvægt, tidligere skader, muskelsvaghed, arvelige anlæg mm. spiller også en væsentlig rolle i udviklingen af artrose. Det antages at forekomsten af artrose fortsat vil være stigende, på baggrund af at den gennemsnitlige levealder sammenholdt med en øget forekomst af overvægt er stigende [1]. En af de hyppigst forekommende artroseformer er knæartrose. Denne gren af artrose er den førende årsag til funktionsnedsættelse i de nedre ekstremiteter [3]. Kigger man på gruppen af de 60-70 årige har 40% af kvinderne og 25% af mændene artrose i knæleddet schroder.

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 fejlsstilling, hvilket kan medføre belastningssmerter og i sidste ende funktionstab [5]. Der er stor variation i hvordan personer der lever med denne sygdom 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 symptomer, og derfor vil 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 artrosen. Inden et eventuel operativ indgreb foretages, bør patienten have prøvet non-operativ behandling, og i disse tilfælde vil fokus være på træning, livsstilelsomlægning og patientuddannelse [2].

Ved svære artrosetilfælde, hvor artrosen er radiologisk eller artroskopisk påvist, kan knæalloplastik være en mulighed. Her vil det dreje sig om en individuel vurdering af patientens gener kontra de risici 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 helt eller delvist. Der er sket en stigning af 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 1997-2010. Dermed udføres TKA-operationerne generelt tidligere i sygdomsforløbet. Det menes, at en generel stigende efterspørgsel for operationen har forårsaget denne ændring. [?] 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 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.

Initierende problemstilling

Hvordan håndteres patienter med svær knæartrose, og hvilke problematikker forekommer i denne proces?

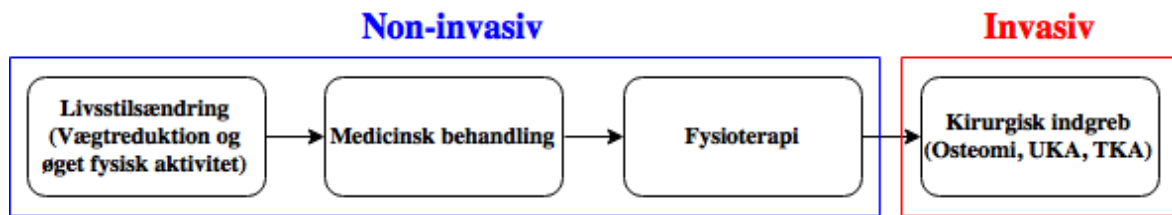
2.1 Patientgruppe

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.

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. [7]

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) 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. (8) [4] [8] [9] [10] [7]

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 ikke-invasive og invasive metoder. Hvilken metode som hjælper patienten afhænger af graden af knæartrose.



Figur 2.1: På figuren ses et flowchart indeholdende 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 patients 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. Overvejelsen 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 hofte og ryg, kan projiceres til knæet. Resultatet heraf er at patienten først berettiget kirurgi og hermed en total knæalloplastik (TKA), når non-invasive behandlingsmetoder ikke har kunne afhjælpe problemet til en grad med overkommelige symptomer(4). Ydermere skal patienten besidde moderat til svær artrose for at kunne kvalificeres til kirurgi. [7] [4] [11]

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, fordelt på førstegangs- og revisions operationer. [6] Idet TKA operationen er den sidste behandlingsmulighed, er operationstilfredshed en betydningsfuld problematik. I 2012 viste en undersøgelse fra Sundhedsstyrelsen, at 81-85% af patienter der havde modtaget en TKA operation var tilfredse, 8-11% 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 studier omhandlende samme emne på internationalt plan. Dette understøttes blandt andet i studiet af [12], som ligeledes har opnået resultater, der indikerer at 19% er utilfredse med deres TKA operation. Studiet har ydermere undersøgt den generelle tendens omhandlende utilfredshed, hvilket befinder sig i området 25-11% (Se tabel 2.1). [12] Det påpeges ydermere i et studiet af [13] at hverken alder, køn eller BMI, havde indflydelse på hvilke af patienterne der var utilfredse. [13] (5)

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

Tabel 2.1: I tabellen ses [12] sammenligning af flere studiers resultater vedrørende patientutilfredshed efterfulgt en TKA operation. [12]

[14] har lavet en risikovurdering vedrørende kroniske smerter efter en TKA operation. Ud fra resultaterne viste [14], 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 det kan forestilles at den kroniske smerte stadig kan være en forbedring, hvilket resultaterne omhandlende utilfredshed også indikerer. Indikationen heraf ses, da ingen resultater vedrørende utilfredshed er i omegnen af 39%. **(6 1:2)** [14] I studiet af [13] var størstedelen af forsøgspopulationens utilfredshed relateret til enten passiv fleksion, smerte eller funktion, sammenholdt med præoperative test. Resultaterne fra de præoperative test indikerede at der ikke var signifikant forskel vedrørende smerte eller funktion, blandt de tilfredse og de utilfredse patienter. Postoperativt blev samme test udført, og her var der signifikant forskel ved alle indikationer, passiv fleksion, smerte og funktion. Den utilfredse gruppe havde opnået signifikant dårligere resultater, hvormed dette kan antages som værende grunden til patienternes utilfredshed. [13] Dette fund understøttes ligeledes af studiet af [12], hvis resultater indikerer at de utilfredse patienter har signifikant flere smerter, led stivhed samt nedsat funktion et år efter operationen, sammenholdt med de tilfredse patienter. [12] **(6 2:2)**

Patientgruppen som postoperativt ikke er tilfredse 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 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 kategorisere dem som værende utilfredse, som resultat af skuffelsen af ikke at fungere som et individ med et fuldt funktionsdygtigt knæ. Denne antagelse understøttes af [12], som beskriver de største prædiktorer omhandlende utilfredshed efterfulgt af en TKA operation. Den faktor som besidder den største score er, patientens forventninger til operationen ikke er mødt, hvilket medfører 10,7 gange større risiko for utilfredshed. [12] I et andet studie af [15] 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. Dette kan antages at have en sammenhæng med påstanden fra [12], vedrørende prædiktoren til utilfredshed, omhandlende forventninger til operationen. **(7 (mangler analyse?))**

Knæartrose er en lidelse i vækst da den umiddelbare disponerede målgruppe er voksende.

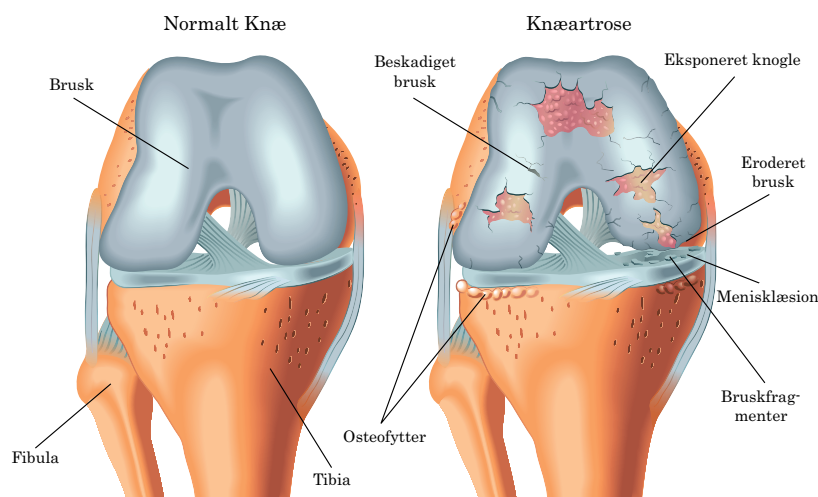
Resultatet heraf medfører at antallet af registrerede tilfælde med symptomer sandsynligvis ligeledes vil stige, og der i fremtiden vil blive udført flere operationer, hvoraf det kan antages at der vil forekomme flere patienter med kroniske smerter postoperativt TKA, uden mulighed for yderligere behandling.

2.2 Behandling

Behandlingsforløbet for et knæled med artrose har flere komponenter, behandlingen kan både kirurgiske og ikke-kirurgiske alt afhængt af graden af artrose.

Knæledet

Knæet, *articulatio genus*, er 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 3 dele; *femur*, *tibia* og *patella*. Disse er alle i slidfladerne beklædt med et tykt lag hyalinbrusk, op til 7 mm på femur. Sammen med meniskerne, der fordeler trykket på en større overflade, er hyalinbrusken med til at mindske friktionen i leddet. [Bevægeapparatets anatomi]



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] [16]

2.2.1 Ikke-kirurgisk behandling

2.2.2 Kirurgisk behandling

Når de ikke-kirurgiske behandlingsmuligheder har vist en utilstrækkelig effekt er kirurgi det næste skridt i behandlingsforløbet. Der findes flere behandlingsmuligheder inden for kirurgisk behandling af artrose, hvoraf der findes afarter af operationen afhængigt af den enkelte patients situation. Valget af operation og typen af den afhænger af flere faktorer, blandt andet patients alder, aktivitets niveau og hvor fremskreden artrosen er.

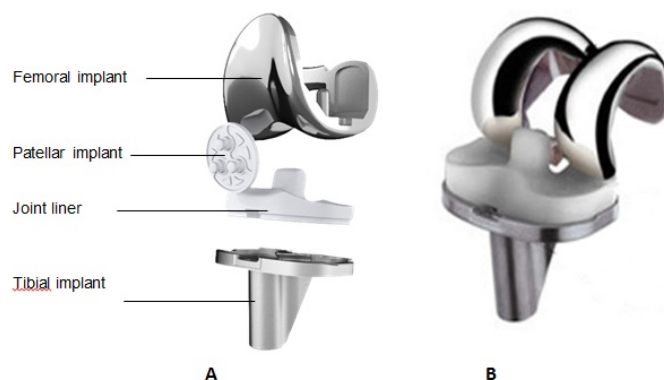
Osteotomi

Ved degenerative forandringer i knæledet, grundet primær eller posttraumatisk knæledsartrose, kan patienter opleve belastningsrelaterede smerter, hvilket blandt andet kan skyldes fejlstilling. Osteotomi har tilfomål at afhjælpe den mekaniske belastning i det berørte område, for der ved at afhjælpe smerterne. Ved osteotomi fjernes en kile af knoglen (typisk tibia) og det resterende knogle sikres med skruer og metal plader, proceduren ændre knæets mekaniske akse, hvilket vil ændre belastningen af de degenererede områder.[17] Ved yngre (>50-65 år)[17] og aktive patienter vil der være større tilbøjelighed til at tilbyde osteotomi frem for den mere invasive TKA, derfor anbefales osteotomi af sundhedstilsynet til behandling af milde former for artrose med fejlstilling hos yngre og aktive patienter. [Nationale retningslinjer] Behandlingen ses som en temporær behandling der kan udskyde behovet for TKA, ifølge et Kohordestudie kan der forventes en smertelindring os 80% af patienterne der får udført osteotomi. (79)(80) I følge [Nationale retningslinjer] må det forventes at 30-50% af patienterne der får foretaget en osteotomi også vil få behov for en alloplastik operation. [Nationale retningslinjer] Tilbagevenden af smerter korreleres til tab af korrektionen, samt progression af artrosen. Hvorved en TKA kan komme på tale. [17] **Der er data på mere specifikke tilfredsheds undersøgelser, men ser ikke nogen grund til at medtage dem.**

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 knæledet 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.

Total Knee Replacement



Figur 2.3: Komponenterne til en total knæalloplastik, består af et femoral og tibia implantat ofte bestående af en titaniumlegering. Patella- og tibiaindsatsen er lavet af polyethylen, hvilket er med til at mindske friktionen og efterligne knæledets 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 blotter 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.[18] [19]

I følge sundhedsstyrelsens vurdering er knæalloplastik, som behandling af knæartrose, effektiv til at mindske smerte, øge funktion og derved bedre livskvalitet.[Nationale retningslinjer] 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 nævnes at det ikke er muligt at vurdere holdbarheden af den enkelte protese, da flertallet af patienter dør med en velfungerende implantat. [Nationale retningslinjer]

Succeskriterier Succeskriterier for behandlingen af artrose med kirurisk behandling kan ses fra et organisatorisk synspunkt samt et patient synspunkt.

Overgang til smerte afsnit.

2.3 Smerte

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

Dette afsnit skal skrives sammen med det foregående Operationer udføres (ofte?) for at gøre patienten fri fra sin smerte. Der opstår derfor et klart problem når patienten behandles, men smerterne fortsætter eller forværres. Hos TKA patienter opleves det i 19% af alle tilfælde efter operation [20]. Her oplever 19% af patienter efter den primære operation, og 47% af patienter efter revision af operationen oplever svære til uudholdelige smerter. Dette sker på trods af at der i hele Danmark udføres knæoperationer som alle signifikant overholder indikationerne for behandlingskvaliteten samt at kvaliteten er stigende [6]. Hermed tyder det på at patienternes smerter ikke (burde) skyldes fejl ved operationen.

2.3.1 Smertes anatomi eller fysiologi

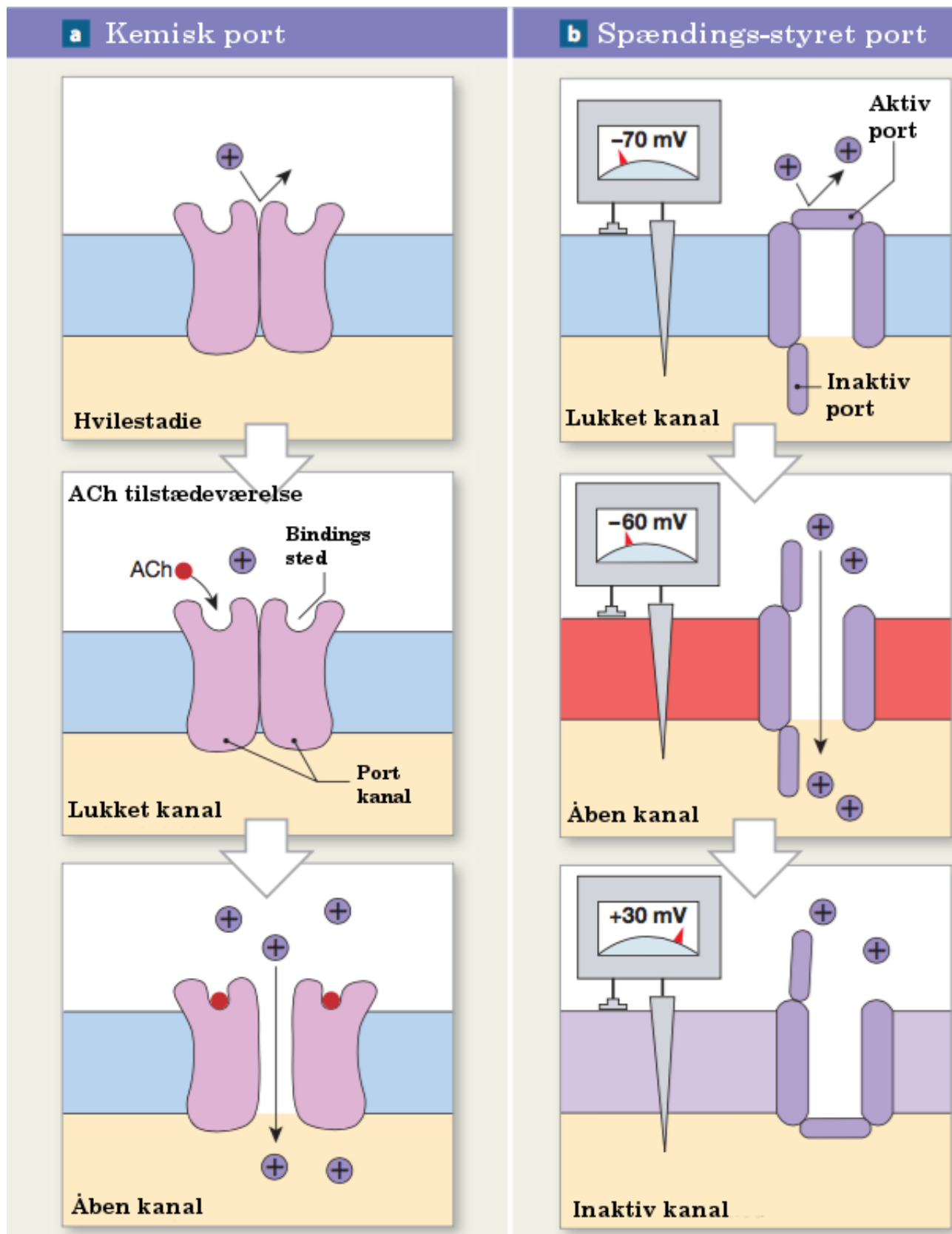
Smerte er defineret som: “*An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.*” af The International Association for the Study of Pain (IASP) [21], [22].

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 generere et aktionspotential. Perceptionen sker først når neuronimpulsen når til hjernen, og hjernen opfatter smerten.

Smerter registreres af neuroner i kroppen. De fleste smerte receptorer er frie neuron ender som forgrener sig ud i hele kroppen, og ligger frit i væv. De dækker således et stort område og kan reagere på forskellige stimuli som vævet bliver udsat for. Typen af stimuli bliver bestemt afhængig af hvilke porte som aktiveres på neuronerne. De besidder forskellige typer af natrium-kalium porte som aktiveres ved temperaturændring, trykforandring og kemiskeforandring, som ses på 2.4.

Figur 2.4: Neuronporte



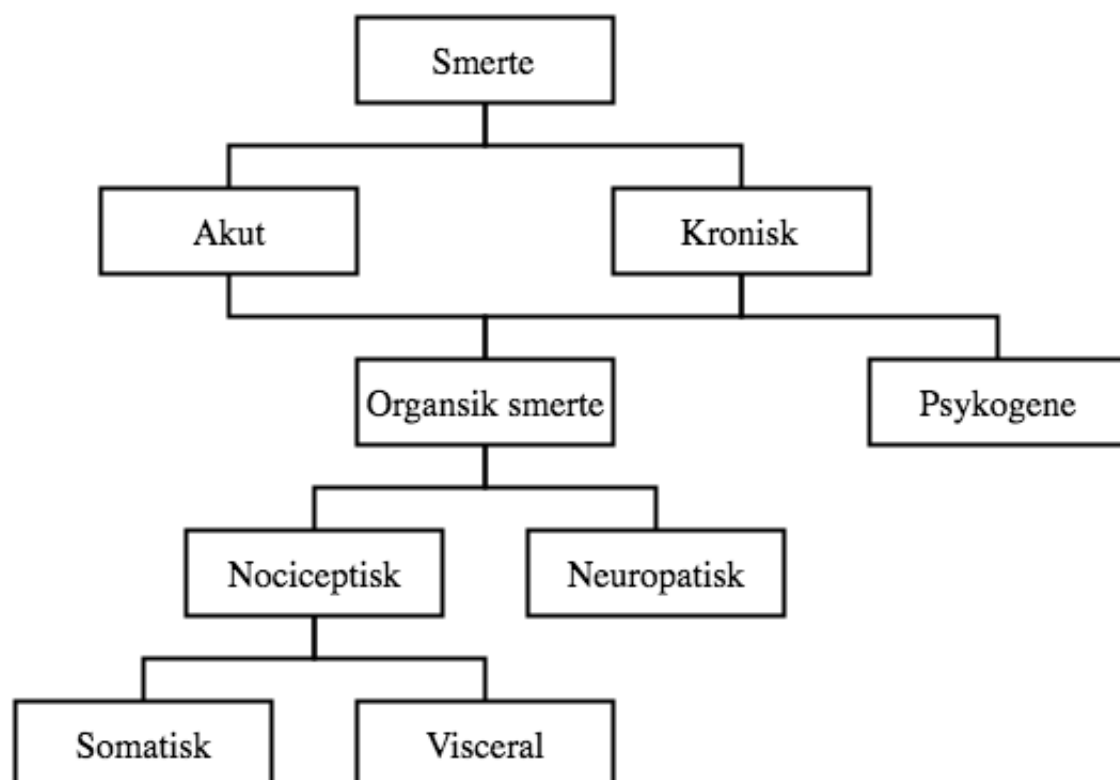
[23]

Termoreceptorer er ikke illustreret på figuren, men fungerer ved at proteinerne som portene består af, åbner sig ved bestemte temperaturer og derved lader natrium og kalium passere igennem [24]. Når en eller flere af disse typer porte åbner strømmer natrium ind i neuronen, mens kalium strømmer ud, og neuronens membranpotentiale stiger. Et gradientpotentiale opbygges og hvis denne er tilstrækkelig høj så neuronens tærskelværdi nås, vil et aktionspotentiale sendes afsted. Dette potentiale når til en synapsespalte mellem to neuroner, hvor potentialet overføres ved frigivelse af kemiske transmitterstoffer, som acetylcholin (ACh). Modtagerneuronen har ACh receptorer som igangsætter opbygningen af et gradientpotentiale, så neuronimpulsen kan fortsætte. Neuronimpulsen fortsætter ad neuronerne til en dorsal ganglion, hvor flere neuroner samles inden de ledes ind i rygmargens spinothalamiske trakt eller den posteriore søjle, henholdsvis afhængig af om de bringer information om upræcis berøring, tryk, temperatur og smerte, eller præcis berøring, vibration og proprioception. [23]

2.3.2 Smertetyper

Der findes mange måder at opdele og kategorisere smerte på, men generelt kan det opdeles i to overordnede kategorier; akut og kronisk. **Her skal indsættes en figur (stamtræ) med de forskellige typer af smerter** Hver kategori har flere undergrupperinger, hvor det er omdiskuteret hvordan disse grupper skal placeres. [?] På figur 2.5 er en oversigt over hvordan kategorierne af smerte vil blive omtalt i denne rapport.

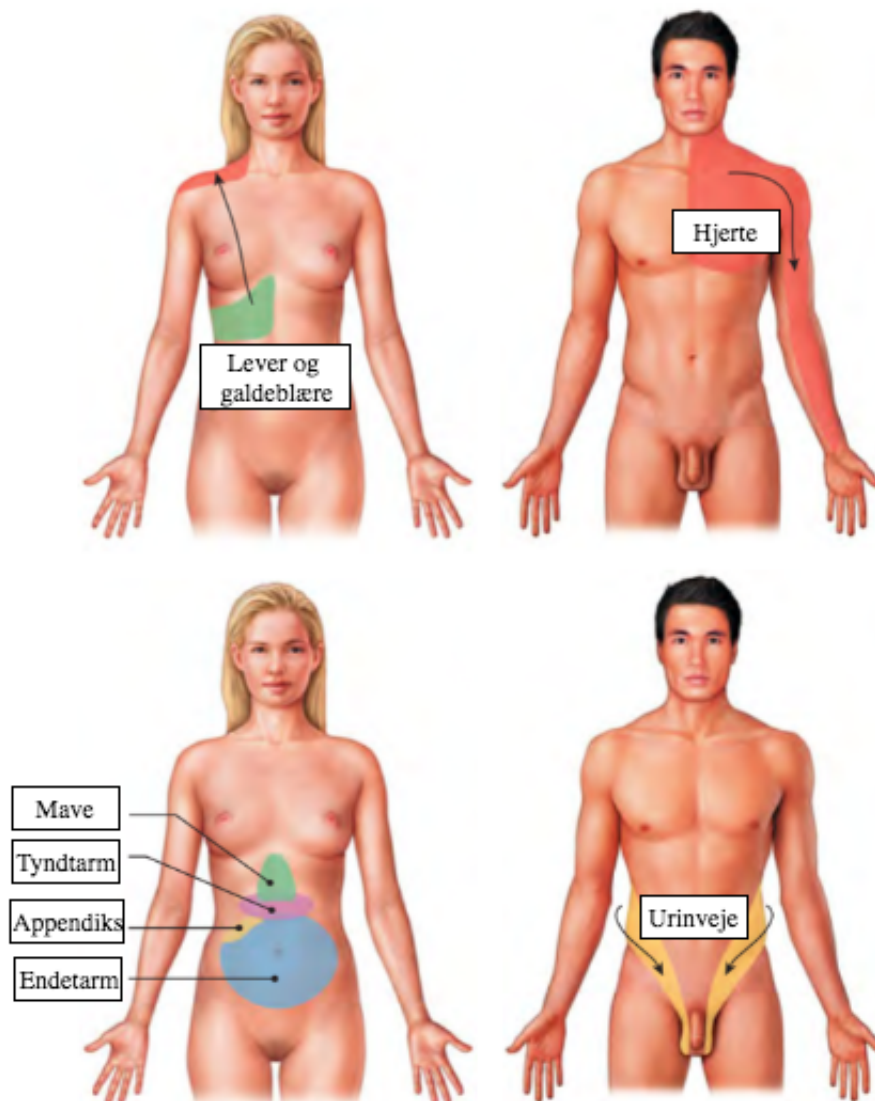
Figur 2.5: smertediagram



SOURCE?

2.3.3 Akut smerte

Akut smerte er en *nødvendig* smerte, som fortæller kroppen om øjeblikkelige skader så kroppen hurtigt kan undgå yderligere skade. Akut smerte kommer af traumer i eller på kroppen, og der skelnes herunder mellem to typer af smerte: nociceptisk og neuropatisk. Nociceptisk smerte er skade på væv, herunder indre organer, overflader af kroppen og knogler. Nociceptisk smerte skyldes aktivering af nociceptorer, som oftest sidder som frie neuron ender 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. Somatic smertesensation er information fra det *yderste* af kroppen. Det er således sensation fra hud og muskulaturer i overfladen af torso, hoved, hals og lemmer. [23] 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. (At have ondt i maven er et eksempel på viseral smerte.) Fordi viscerale og somatiske neuroner deles om rygmargens spinothalamiske trakt, kan visceral information fra indre organer blive opfattet som somatisk information, ved forskudt smerte. Smerte på grund af skade i indre organer vil derfor typisk opfattes som somatiske smerter. Ved forskudt smerte kan smerte i venstre arm og skulder, derfor egentligt skyldes en smerte i hjertet.

Figur 2.6: Forskudt smerte

[23]

Nociceptisk smerte er oftest ikke årsag til kroniske smerter, med mindre smerterne bliver ved. Neuropatisk smerte opstår af skader på nervesystemet selv, herunder neuroner, rygmær, neural plexus eller hjernen. Ved neuropatisk smerte registrerer neuronerne et stimuli som kan skyldes infektioner og sygdomme som iskæmi, sclerose, diabetes og kræft, eller komme som følge af traumer fra smerter som startede med at være nociceptiske. Dette stimuli kan afhængigt af hvor de påvirkede neuroner er 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. [21], [22].

2.3.4 Kronisk smerte

Modsat akut smerte er kronisk smerte en længerevarende oplevelse af smerte. Det er as IASP defineret som at være smerteperception som vare længere end det generelt ville forventes [22]. Ofte sættes denne grænse ved tre måneder, men i nogle kliniske undersøgelser, eller hos nogle kræft patienter kan smerten allerede efter en måned kunne kategoriseres som værende kronisk. Som det kan ses af figur 2.5 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 opstå ved en person som har oplevet enten nociceptisk eller neuropatisk smerte, og efter heling fortsat oplever smerter. Kronisk smerte kan ligeledes være af psykogen oprindelse.

Psykogene smerter er til forskel fra nociceptiske og neuropatiske smere ikke en egentligt skade på noget af kroppens væv. Det er en forestillet perception af smerte, og derved den mest besværlige at præcisere, idet der ikke er og muligvis aldrig har været en fysisk grund 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. [21]

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. **13** Hermed afhænger udvælgelsen af patienter til en TKA operation af klinikere, hvormed patienter kan opleve forskellige anbefalinger og behandlingsmuligheder ved forskellige klinikere. **13** 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 klinikerne 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 [25] 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 [25]. 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 [11] 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. [11] 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 [11] 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 [11] 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. Ud fra resultaterne fra studiet af [11] 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 [26] at en patients køn har betydning for om klinikerne tilbyder patienten en TKA eller ej. I dette studie anvendte [26] 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. [26] fandt at 55% af ortopædkirurgerne og 32% af de praktiserende læger kun tilbød den mandlige patient en TKA, mens ingen af ortopædkirurgerne og 13% af de praktiserende læger kun tilbød den kvindelige patient en TKA. Hermed er sandsynligheden for at en kvindelig patient med moderat knæartrose, ud fra resultaterne fra [26], 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. [27] Dette betyder at flere af de kvindelige artrosepatienter får et forværret resultat end hvis de var blevet tilbudt operationen ligestillet med de mandlige patienter. [26]

14 Mulige grunde til den fundne bias i studiet af [26] 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. [?] **14**

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 [28]. Dette antyder at den forskel [26] fandt i deres forsøg, er som følge af en underbevidst bias hos klinikerne. Denne teori understøttes af resultaterne fra et studie udarbejdet af [29], 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 [26] var patienterne kun forskellige i køn og race. [29] fandt ingen signifikant forskel på kirurgernes vurdering af de fire standardiserede patienter. Denne forskel i resultaterne mellem [26] og [29] 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.

15 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 naturvidenskabelige succes og den humane succes ved en TKA operation. Ud fra et naturvidenskabeligt synspunkt er stort set alle TKA operationer succesfulde, mens kun omkring 80% af alle TKA operationer er succesfulde ud fra et humant synspunkt. [6] [12] 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 naturvidenskabelig 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 naturvidenskabelig 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 naturvidenskabelige 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. [12] For ikke at mindske andelen af naturvidenskabeligt 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. Udfra disse kriterier vil en metode, 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. Denne 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. **15**

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.

2.5 Teknologier til vurdering af smerte

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 beslutningen herom. Relevante undersøgelser kan eksempelvis være objektive målinger på neural aktivitet i forskellige situationer, samt vurdering af patienternes individuelle respons på forskellige typer af stimuli. Til undersøgelse af aktivitet i encephalon og nervesystemets funktion generelt findes flere forskellige metoder.

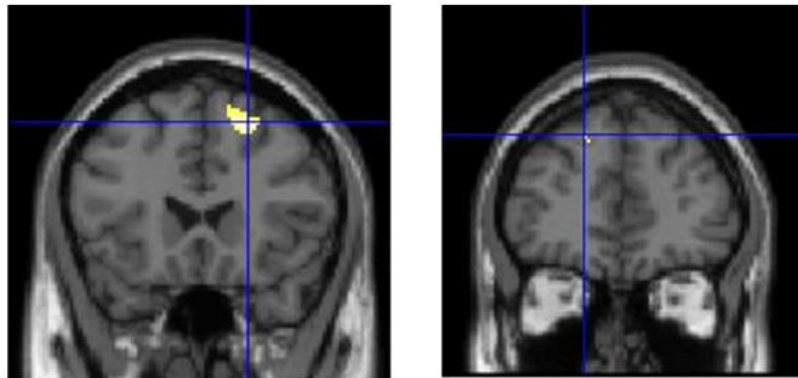
2.5.1 fMRI

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.[30] Udgifterne til fMRI omfatter blandt andet indkøb af MRI-scanner samt anvendelse og vedligehold. 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. [30]

Anvendelse til detektion af smerte

fMRI har i flere studier været anvendt til at undersøge neural aktivitet i forbindelse med knæ smerter. I et studie af [31] 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. **xxxx** viste at de to grupper oplevede den kunstigt fremkaldte knæsmerte ens; der forekom stort set ingen variationer imellem de to grupper. Derimod viste der sig at være forskel på de kroniske smerter og de kunstigt fremkaldte smerter hos patienterne med artrose.

[31] I et andet studie af [32] 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 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. [32] fMRI kan således påvise forskelle på hvordan smerte opleves af forskellige grupper af mennesker. figur 2.7 illustrerer forskellen i neural aktivitet mellem patienterne og den raske forsøgsgruppe.



Figur 2.7: 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. [32]

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. Ved en QST eksponeres 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. [33] QST kræver - i modsætning til fMRI - ikke scanning eller anden billeddiagnostisk undersøgelse. Der findes forskellige protokoller til QST, der alle indeholder tests indenfor de forskellige områder, der ønskes undersøgt ved en QST. 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 stumpede genstande. I forbindelse med udarbejdelse af modellen er der desuden lavet tests for at opstille referenceværdier, der tager højde for både køn og alder. citep8

Anvendelse til detektion af smerte

QST bliver i forskningsregi anvendt til undersøgelse af patienter der får udført TKA. I et studie af [34] 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

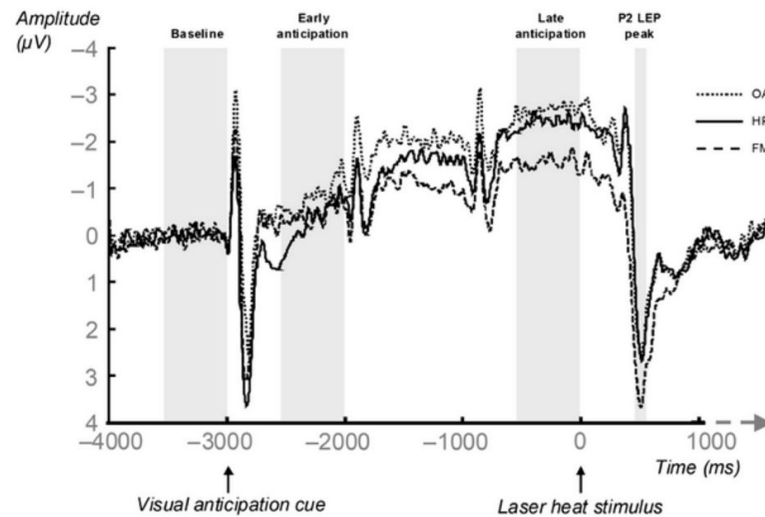
efterfølgende en og fire dage samt en og fire måneder efter operationen. Parametrene der blev undersøgt i QST'en var tærskelværdier for temperatur, mekanisk smerte og hvordan de enkelte patienter responderede på en eksponering for temperaturer over tærskelværdierne. Studiet fandt, at der forekommer en sammenhæng mellem periodiske smerter efter operationen og de patienter, der oplever hyperalgesi under eksponering for varme. [34] 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. [33]

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 noninvasive 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). For at en elektrofysiologisk undersøgelse kan anvendes til at stille en diagnose, skal resultaterne herfra understøttes af andre kliniske undersøgelser, herunder prøver og lægesamtaler. [35]

Anvendelse til detektion af smerte

I et studie af [36], 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 [36][?]. 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 dektekteredes 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 2.8.



Figur 2.8: 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. [36]

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. [36] Udgifterne til EEG-undersøgelse omfatter indkøb af udstyr samt løn til medarbejderne, der er med til at udføre undersøgelsen[37].

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] Martin Lind. Artrose, Knæ, 2016. URL <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/ortopaedi/tilstande-og-sygdomme/knae/artrose-knae/>.
- [8] Henrik Vestergaard. Overvægt og fedme, 2014. URL <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/hormoner-og-stofskifte/sygdomme/overvaegt-og-kost/overvaegt-og-fedme/>.
- [9] Henrik Vestergaard. Overvægt (Lægehåndbogen), 2016. URL <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/overvaegt/overvaegt/>.
- [10] Martin Lind. Slidgigt i knæet (Knæartrose), 2016. URL <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/knae/slidgigt-i-knaet-knaeartrose/>.
- [11] 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>.
- [12] 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.
- [13] 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>.
- [14] V I Sakellariou, L A Poultsides, 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.doi.org/10.3928/01477447-20151228-06>.
- [15] 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>.
- [16] Adobe Stock. URL <https://stock.adobe.com/dk/>.
- [17] Styregruppen for referenceprogrammer. DOS Referenceprogram. *Dansk Ortopædkirurgisk Selskab*, ortopaedi.(4):1–162, 2004.
- [18] 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>.
- [19] The Stone Clinic Orthopedic Surgery and & Rehabilitation. Total knee replacement surgical technique. URL <http://www.stoneclinic.com/tnkrillustration>.
- [20] 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.000000000000146. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25485953>.
- [21] 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.
- [22] Amiram Carmon. *Classification of chronic pain*. ISBN 0931092051.
- [23] Bartholomew EF Martini FH, Nath JL. *Fundamental of Anatomy and Physiology*. Pearson, 9th edition, 2012. ISBN 9780321709332. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- [24] John W. Kimball. Heat, Cold and Pain, 2016. URL <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/P/Pain.htmlhttp://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/W/Welcome.html>.

- [25] 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>.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Wolfgang Walz. *fMRI techniques and protocols, Chapter 1*. 2009. ISBN 9781603279185.
- [31] 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.
- [32] 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>.
- [33] 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>~~\$\delimiter"026E30F\$~~<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007297520680031X>.
- [34] 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.
- [35] Andrew J. Robinson and Lynn Snyder-Mackler. *Clinical Electrophysiology*. 2008.
- [36] 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.
- [37] 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>.