



# Indholdsfortegnelse

---

<b>Kapitel 1</b>	<b>Introduktion</b>	<b>1</b>
1.1	Indledning . . . . .	1
1.2	Initierende problemstilling . . . . .	2
<b>Kapitel 2</b>	<b>Problemanalyse</b>	<b>3</b>
2.1	Patientgruppe . . . . .	3
2.2	Behandling . . . . .	5
2.3	Smerte . . . . .	8
2.4	Klinisk udvælgelse af patienter . . . . .	11
2.5	Teknologier til smerteklassificering . . . . .	14
2.6	Problemafgrensning . . . . .	19
<b>Kapitel 3</b>	<b>Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)</b>	<b>20</b>
3.1	Formål . . . . .	20
3.2	HTA spørgsmål . . . . .	20
3.3	Metode [1] . . . . .	20
3.4	Fokusområde for QST og tilpasningen til knæartrose . . . . .	21
<b>Kapitel 4</b>	<b>Sikkerhed (SAF)</b>	<b>23</b>
4.1	Sikkerhed (SAF) . . . . .	23
4.2	Klinisk effektivitet (EFF) . . . . .	23
4.3	Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO) . . . . .	24
<b>Litteratur</b>		<b>26</b>

## 1.1 Indledning

En af de hyppigst forekommende artroseformer er knæartrose og er den førende årsag til funktionsnedsættelse i de nedre ekstremiteter [2]. I 2011 henvendte cirka 60.000 patienter sig hos egen læge med symptomer på knæartrose. Af disse blev 12,5 % opereret for sygdommen. [3]

Andelen af personer med knæartrose stiger med alderen; for 60 til 70 årige har 40% kvinder og 25% mænd artrose i knæleddet [4].

Knæartrose er en kronisk ledsygdom, der primært rammer ledfladens bruskdele, men alle ledstrukturer kan påvirkes af sygdommen. [4].

Typiske symptomer på knæartrose er smerter, herunder belastningssmerter, ømhed og ledstivhed og mange patienter har i de sene stadier hvile- og natlige smerter. Nedbrydningen af ledbrusk fører til påvirkning af sener og muskulatur i leddet, hvormed disse forandres. Disse forandringer fører til funktionstab.

Væsentlige faktorer for udvikling af knæartrose er overvægt, tidligere skader, muskelsvaghed og arvelige anlæg. Det antages, at forekomsten af artrose fortsat vil være stigende, da den gennemsnitlige levealder og antallet af overvægtige er stigende [5].

Der forekommer variation i sygdomspåvirkningen blandt knæartrosepatienterne, hvormed nogle kan leve relativt upåvirkede med sygdommen, mens andre oplever, at sygdommen svækker både arbejdsevne og livskvalitet [5]. Derudover forekommer der kun i ringe grad en sammenhæng mellem røntgenfund og patientens gener, hvorfor behandlingen ofte beror på en vurdering af begge dele [10]. Der findes en række behandlingsmetoder der har til formål at forbedre funktionaliteten af det afficerede led. Valget af behandlingsmetode afhænger af flere faktorer, herunder patientens alder, aktivitetsniveau samt graden af artrose. Behandlingsmetoderne omfatter både non-invasive og invasive indgreb. Inden et eventuelt invasivt indgreb foretages, bør patienten have prøvet non-invasive behandlingsmetoder, hvor fokus vil være på træning og livsstilsomlægning. [4]. Ved svære artrosetilfælde kan knæalloplastik være en mulighed. Her vil der foretages en individuel vurdering af patientens gener og de risici, der er forbundet med et invasivt indgreb [4]. Knæalloplastik, som omfatter total knæalloplastik (TKA) og unikompartmental knæalloplastik (UKA), er et indgreb, hvor patienten får udskiftet knæleddet enten helt eller delvist. Der er sket en stigning i antallet disse operationer fra 2.500 i år 2000, til 9.800 i år 2015 [6]. Det ses, baseret på målinger udført med American Knee Society's knæscore, at grænsen for hvor fremskreden knæartrose skal være før en operation udføres, er flyttet i perioden 1997 til 2010. Dermed udføres TKA-operationer generelt tidligere i sygdomsforløbet. Det antages, at en stigende efterspørgsel på 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 der udføres en TKA-operation fremfor en UKA-operation [6]. En væsentlig problemstilling forbundet med TKA-operationer er, at af patienter, der har gennemgået en ellers succesfuld operation, vil cirka 20% opleve kroniske smerter et år efter

operationen. For en tilsvarende operation af hoftelæddet er dette tal cirka 9% [2]. Der er således fortsat grundlag for at søge forbedring af resultatet af en udført TKA-operation.

## 1.2 Initierende problemstilling

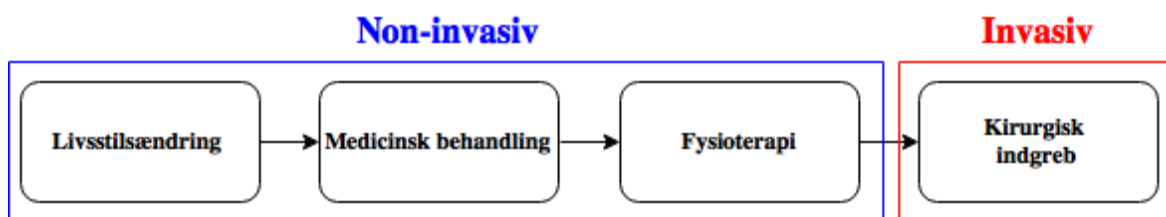
*Hvorfor får nogle knæartrosepatienter kroniske postoperative smerter efter en total knæalloplastik?*

## 2.1 Patientgruppe

Følgende afsnit omhandler omfanget af knæartrose. Afsnittet redegør for patientgruppen samt de forskellige disponeringsfaktorer for lidelsen. Ydermere vil patienternes forløb blive beskrevet og den sidste fase vil blive analyseret. Dette vil danne grundlag for at klassificere gruppen af patienter, som tilbydes en TKA-operation.

### 2.1.1 Behandlingsforløb

Behandlingsforløbet for en patient med knæartrose består af flere metoder. Målet med behandling af knæartrose er smertelindring, mobilitetsforøgelse samt forebyggelse. Generelt kan metoderne inddeles i non-invasive og invasive. Metodevalget afhænger af sygdommens omfang.



**Figur 2.1:** Flowchartet viser de forskellige behandlingsmetoder, en patient med knæartrose gennemgår. Livsstilsændring dækker eksempelvis vægtreduktion, men medicinsk behandling er smertelindrende stoffer og kirurgiske indgreb er eksempelvis alloplastikker.

Som det ses på figur 2.1, består første metode af en livsstilsændring, hvor en vægtreduktion samt øget fysisk aktivitet 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, der har til formål at styrke muskulaturen omkring leddet. Hvis de non-invasive behandlingsmetoder ikke afhjælper lidelsen i en grad hvor patienten er tilfreds, kan invasive metoder anvendes. Ved en sådan overvejelse vurderes den diagnosticerede grad af artrose, ud fra den kliniske vurdering og radiologiske forandringer i knæet fundet ved røntgenbilleder. Baggrunden for at den kliniske vurdering skal verificeres forud for kirurgi er, at smerte fra hofte og ryg kan projiceres til knæet. Hermed tilbydes patienten først en TKA-operation, når non-invasive behandlingsmetoder ikke har lindret symptomer i en tilstrækkelig grad. [8] [3] [9]

### 2.1.2 Postoperative TKA resultater

I 2014 blev der udført cirka 9.800 TKA-operationer, hvoraf 1,8% af disse var revisioner et år efter primæroperationen. [6] Et studie af Petersen et al., 2015 [10] viste, at der var 19% af patienterne efter primær TKA havde svære til uudholdelige smerter. Det samme var gældende for 47% af patienterne der fik en revision. Petersen et al., 2015 [10] viste ligeledes, at 11% af

patienterne med primær- og 25% af patienterne med revisionsoperationen ikke var tilfredse med operationen. [10] Herved antydes en skævhed i forholdet mellem patienter med smerter og utilfredse patienter.

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 utilfredse. Resultatet heraf er, at op mod 19% af patienterne ikke opnår bedring fra deres smerter og eventuel nedsat mobilitet. [3] Sundhedsstyrelsens indikationer vedrørende patientutilfredshed understøttes af flere internationale studier. Eksempelvis fandt studiet af Bourne et al., 2010 [11], at 19% af de undersøgte patienter var utilfredse med resultatet af deres TKA-operation. Ydermere viser undersøgelser på tværs af tilsvarende studier, at andelen af utilfredse patienter befandt sig i området 11 til 25%. [11] Et studie af Jacobs et al., 2014 [12] undersøgte, om der er nogle bestemte karakteristika for patienter, som er utilfredse efter deres TKA-operation. Jacobs et al., 2014 [12] fandt, at hverken alder, køn eller BMI havde en signifikant sammenhæng med om patienten var tilfreds eller utilfreds.

Sakellariou et al., 2016 [13] har undersøgt, hvor stor en andel af patienterne, der oplever kroniske postoperative smerter efter en TKA-operation. Udfra resultaterne viste Sakellariou et al., 2016 [13], at op mod 39% af studiets patienter oplevede moderat til alvorlig smerte, et år efter TKA-operationen. Der kan ikke drages en parallel mellem smerte og ovennævnte utilfredshed; kroniske postoperative smerter kan stadig være en lindring af patientens præoperative smerte. Patienter kan desuden være utilfredse af andre grunde end posoperative kroniske smerter, som eksempelvis funktionsnedsættelse [12]. Dette kan ses af ? , ? [?] , hvor kun 19% af patienterne var utilfredse, mens 39% af patienterne oplevede smerter.[13]

I et studie af Jacobs et al., 2014 [12] var størstedelen den utilfredse forsøgspopulations utilfredshed relateret til enten passiv fleksion, smerte eller funktionsnedsættelse. De præoperative tests indikerede, at der ikke var signifikant præoperativ forskel mellem patienterne for smerte eller funktion, blandt patienter som postoperative var tilfredse eller utilfredse. Postoperativt blev samme test udført og her var der signifikant forskel ved alle indikationer; passiv fleksion, smerte og funktion. De patienter som var utilfredse efter operationen, havde signifikant dårligere resultater i forhold til passiv flektion, smerte og funktion, hvormed dette kan antages som værende grunden til patienternes utilfredshed. [12] Dette fund understøttes ligeledes af et studie af Bourne et al., 2010 [11], hvis resultater indikerer, at de utilfredse patienter har signifikant flere smerter, ledstivhed samt nedsat funktion et år efter operationen, sammenholdt med gruppen af tilfredse patienter. [11]

Det kan antages at der blandt nogle knæartrosepatienter findes en forventningsfaktor, der medfører, at de postoperativt kategoriserer sig selv som værende utilfredse, omend de har opnået en forbedring af både smerte, mobilitet eller begge. Denne antagelse understøttes af Bourne et al., 2010 [11], som beskriver de største prædiktorer for utilfredshed efter en TKA-operation. Den største faktor var, at patientens forventninger til operationen ikke blev mødt, hvilket medførte 10,7 gange større risiko for utilfredshed. [11] I et andet studie af Von Keudell et al., 2014 [14] blev patienternes alder sammenkoblet med deres forventninger. Det tyder på, at patienter over 65 år har lavere forventninger til operationsresultatet end patienter under 65 år. De ældre patienter har ligeledes større tilfredshed end de yngre.[11] Dette kan antages at hænge sammen med et øget aktivitetsbehov hos yngre patienter. **Problem med kilder her!**

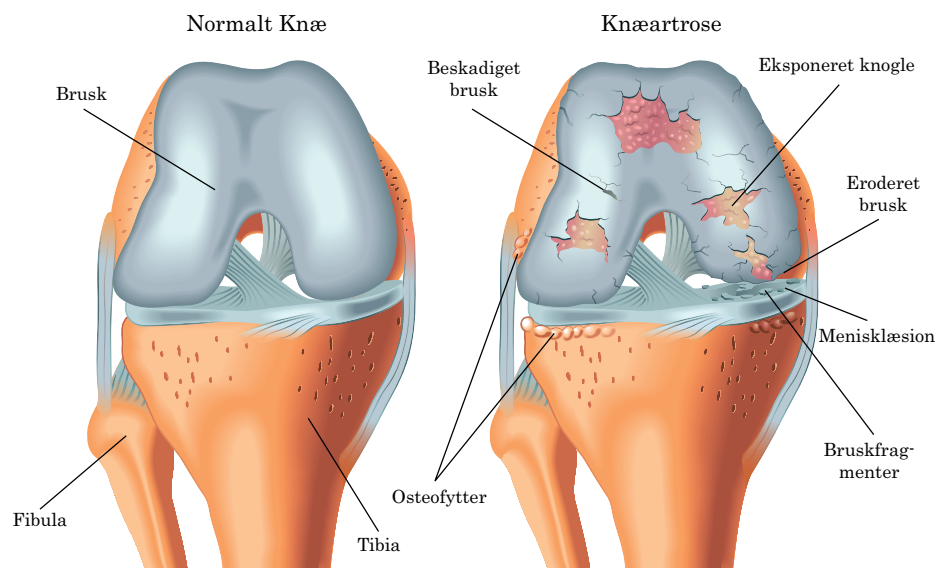
## 2.2 Behandling

### 2.2.1 Knæleddet

Knæleddet er et synovialt, sammensat led med en bevægelsesgrad fra 0 til 135° for fleksion og 0 til 5° for hyperekstension. Knæleddet er kroppens største led, og er således udsat for større mekaniske påvirkninger end noget andet led i kroppen. Hermed oplever knæleddet hyppigere end noget andet led patologiske forandringer. Knæleddet er sammensat af tre knogler; femur, tibia og patella. Disse er alle på slidfladerne beklædt med et tykt lag hyalinbrusk. Dette lag kan være op til syv millimeter tykt. 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]

### 2.2.2 Knæartrose

Knæartrose opdeles i en primær og sekundær tilstand. Den primære artrose betegner artrose, der opstår som følge af ikke-udefrakommende årsager, herunder genetik og aldring. Den sekundære artrose forårsages af tidligere skader, inflammation, overvægt og traume. Knæartrose er en tilstand, hvis hyppigste symptomer er smerter, nedsat mobilitet samt fejlstilling af leddet hos den påvirkede. Smerterne forekommer i forskellig grad fra igangsættende smerte til konstant smerte. Symptomerne forværres som lidelsen udvikler sig. [8]



**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 og funktionsnedsættelse.[4] [15]

### 2.2.3 Non-invasiv behandling

Artrose kan ikke helbredes og non-invasive behandlingsmetoder vil derfor fortrinsvis søge at smertelindre samt forbedre funktionen af knæet [3]. En essentiel del af behandlingen, består i at informere og uddanne patienten, give indsigt i sygdommen samt aktivt inddrage patienten

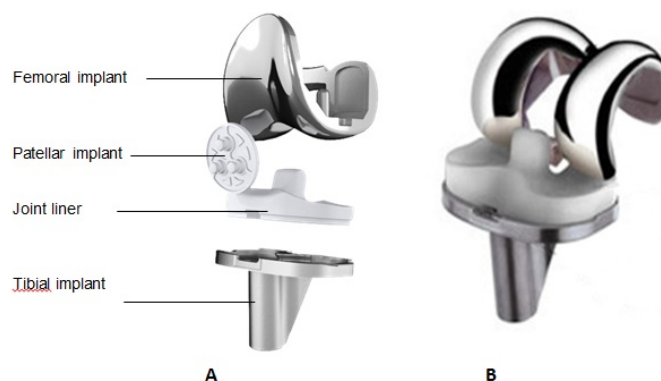
i behandlingsforløbet. Det ønskes eksempelvis at patienten forstår vigtigheden af et vægttab, såfremt dette er nødvendigt. [3] Ved behandling af artrose benyttes ligeledes medicin til smertelindring samt forbedring af funktion. De benyttede præparater er paracetamol, men også NSAID præparater kan anvendes ved inflammation [4]. Ved kraftige smertegener, hvor de primære præparater til behandling ikke har haft den ønskede effekt, kan opioider benyttes. [3]

I både nationale og internationale kliniske retningslinjer, er der bred konsensus om, at træning er af væsentlig betydning ved behandling af knæartrose [3]. Et studie med data fra over 4.000 patienter, foretaget af Juhl et al., 2014 [16] viste, at hverken graden af den radiologiske 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 artros. Et studie af Skou, 2016 [17] fandt evidens for, at smertelindringen ved træning var lige så stor som ved brug af NSAID'er og endnu større end ved brug af paracetamol. Træning har desuden, modsat medicinsk behandling, ingen bivirkninger. [17] Et studie af Skou et al., 2015 [18] fulgte 100 forsøgspersoner, som var egnede til at få foretaget en TKA-operation, over et år. Den ene gruppe modtog non-invasiv behandling, som bestod af et træningsforløb, patientundervisning, indlæggssåler og et eventuel vægtabsprogram. Den anden gruppe modtog kirurgisk behandling. Gruppen, der gennemgik kirurgisk behandling, havde en større smertelindring end gruppen, som kun modtog non-invasiv behandling. Dog havde gruppen, der modtog kirurgisk behandling, større risiko for at få komplikationer. Forsøget viste dog, at i gruppen som modtog non-invasiv behandling, fik cirka en tredjedel foretaget en TKA i løbet af forsøgsperioden. [18]

#### 2.2.4 Kirurgisk behandling

Som kirurgisk behandling for knæartrose foretages oftest en alloplastik. Alloplastik er et operativt indgreb der har til formål helt eller delvist at udskifte knæleddet med specialdesignede metal- og plastkomponenter. Der findes to former for alloplastikker; udskiftning af hele knæleddet (TKA) eller udskiftning af en del af knæleddet (UKA).

Total Knee Replacement



**Figur 2.3:** Komponenterne til en total knæalloplastik, består af et femural og tibia implantat ofte bestående af en titaniumlegering. Patella- og tibiaindsatsene er lavet af polyethylen, hvilket mindsker friktionen og efterligne knæledets naturlige bevægelse.[19]



Under alloplastik operationen ligger patienten på operationsbordet med knæet i en flekteret position. Et snit lægges over patella, hvorefter denne og senerne i leddet eleveres og blotter knæleddet. Hermed får kirurgen adgang til bruskfladerne på femur og tibia. Kirurgen fjerner det ødelagte brusk og en del af knoglen 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. Når kirurgen er tilfreds med resultatet, bores guidehuller i henholdsvis femur, tibia og patella til fastmontering af de permanente implantater. Fastmonteringen sker ved at dække implantatet og monteringsstedet i bencement, der limer proteserne fast til den eksisterende knoglestruktur. Herefter sikres igen, 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. [20] [21]

Ifølge Sundhedsstyrelsens vurdering er knæalloplastik en effektiv behandling til at mindske smerte, øge funktion og derved forøge patientens livskvalitet. Holdbarheden af knæimplantaterne vurderes ud fra antallet af implantater, der er vurderet udskiftet efter 10 år, hvor det er påvist, at 90 til 95% af implantaterne ikke er revideret. Det er ikke muligt at vurdere holdbarheden af den enkelte protese, da flertallet af patienterne dør med et velfungerende implantat. [3]

### Kriterier for veludført TKA-operation

Kriterierne for succesfuld kirurgisk behandling af knæartrose er ifølge Styringsgruppen for Dansk Knæalloplastikregister (DKA) opdelt i fem kriterier. [6] Disse kriterier er opgivet i tabel 2.1, hvor standard og landsgennemsnit for Danmark ligeledes er opgivet.

Det fremgår af tabel 2.1, at der, i hele Danmark, udføres knæalloplastikker som alle overholder retningslinjerne for behandlingskvaliteten [6]. På trods af at alle operationer overholder de opstillede kriterier, har en betydelig procentdel af patienterne kroniske postoperative smerter. [11] Hermed opfyldes succeskriterierne opstillet af DKA, hvormed næsten alle knæalloplastikker kan anses som at være succesfulde. Dette er dog modstridende med andelen

	Standard [maximale %]	Landsgennemsnit (Spredning) [%]
Andel af patienter med primær TKA på baggrund af primær artrose, som, uanset diagnose, genindlægges indenfor 30 dage efter udskrivning.	10	7,3 (5,8 til 9,5)
Andel af patienter med primær TKA der er revideret indenfor et år.	3	1,8 (0,8 til 2,4)
Andel af patienter med primær TKA der er revideret indenfor to år.	5	3,3 (1,7 til 4,8)
Andel af patienter med primær TKA der er revideret indenfor fem år.	8	6 (4,2 til 6,7)
Andel af patienter, der dør indenfor 90 dage efter primær TKA.	1	0,4 (0 til 0,7)

**Tabel 2.1:** Tabellen viser succeskriterierne for knæalloplastikoperationer med en standardiseret grænse sammenholdt med landsgennemsnittet. Spredning er indikeret i parentes. Tabellen er modificeret fra [6]

af operationer der er tilfredsstillende ud fra et patientsynspunkt. Det er således væsentligt at identificere eventuelle præoperative risikofaktorer for udvikling af kroniske smerter efter en TKA-operation.

Et studie af Lewis et al., 2015 [22] har undersøgt prædikatorer associeret med kroniske postoperative smerter ved TKA-operationer. Det blev fundet, at katastrofetænkning, mentalt helbred, smerte forud for operationen og smerte andre steder var de største årsager til postoperative smerter mere end tre måneder efter en TKA-operation.

## 2.3 Smerte

*I dette afsnit beskrives de anatomiske og fysiologiske egenskaber ved smerte, herunder de forskellige kategorier af smerte.*

### 2.3.1 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.*” [23].

Selvom smerte er en følelse, der forsøges undgået, er det en nødvendig mekanisme for menneskets overlevelse. Det informerer kroppen om farer eller skader som skal reageres på, så yderligere skade kan undgås. Smerten opstår når hjernen den modtager stimuli fra neuroner i kroppen. Oplevelsen af smerte kaldes perception af smerte og er forskellig fra sensationen af smerte. Sensationen sker, når nociceptorer stimuleres og genererer et aktionspotential. Perceptionen sker først, når impulsen når til hjernen og smerten registreres. [24]

Smerte registreres af nociceptorer som befinder sig næsten overalt i kroppen. Disse nociceptorer 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. Nociceptorerne aktiveres af enten tryk-, stræk-, termiske og kemiske stimuli. Nociceptorerne kan også være polymodale, hvilket betyder, de kan aktiveres af flere typer stimuli. Aktiveringen af nociceptorerne sker oftest ikke direkte, men ved hjælp af transducerproteiner. Nociceptorerne kan også aktiveres direkte, for eksempel af stofferne bradykinin og prostaglandin, som er involveret i inflammatoriske reaktioner. [25] Når en nociceptor aktiveres, vil denne videre aktivere det første afferente neuron. Dette gøres ved at ionkanalerne i neuronets membran lader  $Na^{2+}$  og  $Ca^{2+}$  strømme ind, hvorved et gradientpotential opbygges. Hvis dette er tilstrækkelig højt, overskrides neuronets tærskelværdi, hvorefter et aktionspotential sendes afsted. Neuronfibrene, der kan lede signalet, er enten A-fibre eller C-fibre. Disse adskiller sig ved at A-fibrene er myeliniserede, hvilket C-fibrene ikke er. Dermed har A-fibre en højere ledningshastighed end C-fibre, og forårsager således den første stikkende smerte efter en vævsskade, hvorimod C-fibres aktivering forårsager en brændende smerte, der fremkommer efterfølgende. [25]

Flertallet af primære afferente fibre føres til rygmarvens baghorn, hvor de danner synapse med ascenderende neuroner i rygmarven. Signaloverførslen over den første synapsekløft sker overvejende ved at de excitatoriske transmitterstoffer glutamat og substans P. Neuronerne viderefører signalet op gennem tractus spinothalamicus, tractus spinomesencephalicus og tractus spinothalamicus til hjernestammen og thalamus. Thalamus er involveret i koordinering

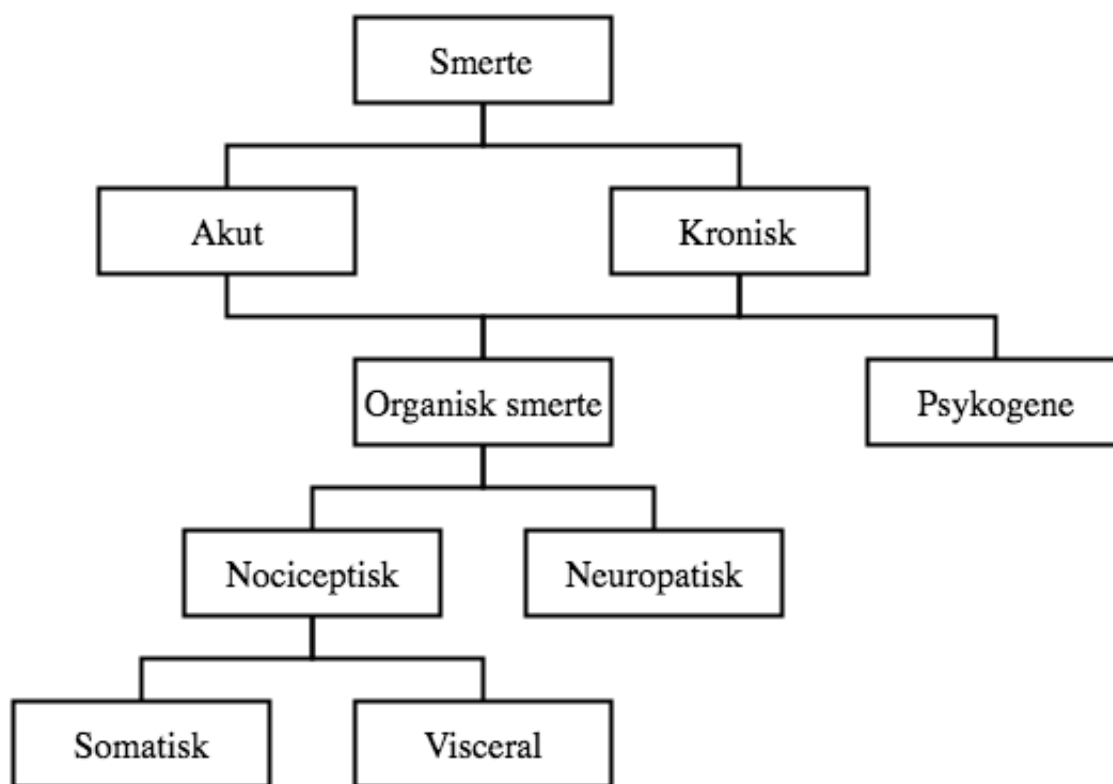
af signaler til højere strukturer, herunder det primære og sekundære sensoriske cortex, den primære motoriske cortex og det frontale cortex. Disse områder varetager blandt andet information om lokation, intensitet, adfærdsforandringer og kognitiv bearbejdning. Fra hjernestammen er der forbindelse til den periakvæduktale grå substans og til den rostro-ventrale medulla, som er involveret i smerteregulering via descenderende neuronfibre, som danner synapser i baghornet. I de descenderende baner er noradrenalin og serotonin de primære transmitterstoffer. [25]

Til smertebehandling benyttes blandt andet serotonin-plus-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI). Disse stoffer påvirker den præsynaptiske genoptagelse af serotonin og noradrenalin, hvilket resulterer i en øget mængde af disse i synapsekløften, som yderligere resulterer i en øget aktivitet. Den øgede aktivitet medfører en mindsket oplevelse af smerten. [25]

### 2.3.2 Smertetyper

Der findes flere måder at inddele smerte på, men generelt kan der skældnes mellem akut og kronisk smerte.

Hver kategori har flere undergrupperinger, som kan placeres på flere forskellige måder. [26] På figur 2.4 er en oversigt over, hvordan smerte kategoriseres i dette projekt.



*Figur 2.4: smertediagram*

#### Akut smerte

Begræbet akut smerte dækker over den tidligere beskrevne nødvendige mekanisme, som fortæller hjernen om øjeblikkelig vævsskade, så denne hurtigt kan afværges. Akut smerte forårsages

af traumer i eller på kroppen, og der skelnes mellem to typer af smerte: nociceptisk og neuropatisk. Nociceptisk smerte udløses af skade på væv herunder indre organer, overflader af kroppen og knogler. Denne type smerte skyldes aktivering af nociceptorer, som oftest sidder som frie neuronender i væv. Da nociceptorer både er inde i og uden på kroppen, opdeles nociceptisk smerte i somatisk og visceral smertesensation. Somatisk smertesensation er information fra kroppens ydre lag. Det er således sensation fra hud og muskulaturer i overfladen af torso, hoved, hals og lemmer. [24] 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 imidlertid 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. [24]

Fordi viscerele og somatiske neuroner deles om samme rygmarssegment, kan visceral information fra indre organer blive opfattet som somatisk information ved refereret smerte. Smerte på grund af skade i indre organer vil derfor typisk opfattes som somatiske smerter. Ved refereret smerte kan smerte i venstre arm og skulder således være forårsaget af smerte i hjertet. [24] Nociceptisk smerte er oftest ikke årsag til kroniske smerter, med mindre smerterne bliver ved.

Neuropatisk smerte opstår af skader på nervesystemet selv, herunder neuroner, rygmars, neurale plexi eller hjernen. Ved neuropatisk smerte registrerer neuronerne et stimuli, som kan skyldes infektioner og sygdomme, herunder iskæmi, sclerose, diabetes og kræft. Stimuli kan ligeledes være forårsaget af smerter fra traume som startede med at være nociceptiske. Lokaliseringen af de stimulerede neuroner bestemmer hvilken form for neuropatisk smerte der perceperes. 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. [26] [23]

### **Kronisk smerte**

Modsat akut smerte er kronisk smerte en længerevarende oplevelse af smerte. Kronisk smerte er af IASP defineret som smerteperception, der varer længere, end det generelt ville forventes [23]. 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 kan organisk smerte være både akut og kronisk. Dette sker, da kronisk smerte ofte opstår på baggrund af en akut smerte, som ikke stopper. Kronisk smerte kan således opleves af en person som enten har haft nociceptisk eller neuropatisk smerte. Kronisk smerte kan ligeledes være af psykogen oprindelse.

Psykogen smerte 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 komplekse type smerte at præcisere, idet der ikke er, og muligvis aldrig har været, en fysisk årsag til smerten. Hos en person med psykogene smerter opfatter hjernen, at der forekommer nociceptiske eller neuropatiske smerter. Smerten er udelukkende psykisk hos personen, men er af den grund ikke mindre virkelig, grundet smertes subjektive natur. [26]

### 2.3.3 Smerte og knæartrose

Ledkaplser, sener, periost og spongiøst væv er tæt innerveret af nociceptorer, hvorimod ledbrusk ikke er inneveret af nociceptorer. Dette kan forklare, hvorfor røntgenfund og smerteintensitet korrelerer i ringe grad. [27] [25] Ved inflammation i ledkapslen ses en rekruttering af inaktive A- og C-fibre, hvilket kan føre til en sensibilisering af nervesystemet omkring det inflammerede område [25]. En forlænget inflammationstid, skade på den subkondrale knogle eller en forlænget excitation af nociceptorer kan alle medføre en perifær sensibilisering, som efterfølgende kan føre til en central sensibilisering [27]. Ved perifær sensibilisering forstås en reduktion i tærskelværdien og en øget respons af nociceptoren. Dette kan fremkomme som et resultat af vedvarende påvirkninger fra inflammatoriske mediatorer, som findes i beskadiget eller inflammatorisk væv. Ved central sensibilisering sker der en forøgelse af excitabiliteten af neuronerne i CNS, så normale input giver anormal responser. Dette kan blive udløst af vedvarende aktivitet i nociceptorerne [28].

Perifær og central sensibilisering er blevet antaget som værende to af de underliggende mekanismer ved smerter, der relaterer til knæartrose og andre kroniske muskuloskeletale smertetilstande. Op til 70% af patienterne med knæartrose har somatosensoriske anormaliteter, der involverer sensibilisering af nervesystemet. [29] [?] Dette kan føre til en tilstand af hypersensibilitet overfor smerte [27]. Kroniske muskuloskeletale smertepatienter, og dermed også knæartrosepatienter, har generelt en kraftigere respons på smertefuld stimuli, og hyperalgesi i dybereliggende væv [29]. For kroniske muskuloskeletale smertetilstande er det påvist, at eksempelvis temporal summation og repetitiv tryksmerte er forhøjet i forhold til raske personer [?]. Ved knæartrose tyder det ligeledes på, at den descenderende smertefacilitering og -hæmning, har betydning for om patienterne får kroniske smerter efter en TKA-operation [27]. Efter en eventuel TKA-operation kan denne hypersensibilitet normaliseres [27] [30]. Dette sker ikke for de patienter som får postoperative kroniske smerter efter en TKA-operation. Det er blevet foreslået, at en kombination af tilstedeværelsen af en forhøjet respons temporal summation og repetitiv tryksmerte muligvis kan være med til at prædiktere, hvilke patienter der udvikler kroniske smerter efter en TKA-operation. [27]

## 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 en TKA-operation. Dette gøres med henblik på en identifikation af eventuelle problematikker ved en udvælgelse af patienter, som udelukkende er baseret på en klinikers vurdering.*

Patienter, som tilbydes en TKA-operation, udvælges på baggrund af en kirurgs observationer og erfaringer. Hermed afhænger udvælgelsen af patienter til en TKA-operation af klinikere, hvormed patienter kan opleve varierende anbefalinger og behandlingsmuligheder afhængig af hvilken kirurg, der er ansvarlig for vurderingen. 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 lægelig konsensus. Retningslinjerne vedrørende tilbud om en TKA-operation indeholder blandt andet, at patienter kun tilbydes en TKA-operation hvis non-invasive behandlingsmetoder ikke har en tilstrækkelig virkning. En TKA-operation kan tilbydes

patienter som den første behandlingsmulighed, hvis kirurgen vurderer, at patientens artrose er så svær, at ingen non-invasive behandlingsmetoder vil have en tilstrækkelig effekt. Dette kan eksempelvis være, hvis patienten har en kraftig fejlstilling af knæet eller svær instabilitet i leddet. [3]

Sundhedsstyrelsen har ligeledes opstillet en række indikationer, som kan få kirurgen 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 kirurg til at fravælge at operere patienten, er hvis patienten har urealistiske forventninger til operationen. [3] I et studie har Gonzalez Sáenz de Tejada et al., 2010 [31] vist, at patienter, hvis forventninger til operationen bliver opfyldt, oplever større tilfredshed efter operationen. Ligeledes er det vist, at kirurgens forventninger til en operation påvirker patientens forventninger [31]. Dette antyder, at kirurger, ved at forklare patienten hvad de kan forvente af operationen, kan være med til at mindske eller helt fjerne faktoren vedrørende urealistiske forventninger.

Ud fra et studie af Skou et al., 2016 [9] anses flere af de ovennævnte retningslinjer som nogle af de vigtigste overvejelser, når en kirurg skal bestemme, om en patient er egnet til at modtage en TKA. Skou et al., 2016 [9] fandt, at kirurger anser radiografisk omfang, smerte i knæet ved udførelse af hverdagsaktiviteter, funktionelle begrænsninger samt utilfredsstillende virkning af non-invasive behandlingsmetoder som de fire vigtigste faktorer for en patients egnethed til en TKA-operation. Det blev af Skou et al., 2016 [9] undersøgt om de faktorer, kirurgerne mente var de vigtigste for en patients egnethed for en TKA-operation, blev afspejlet i hvilke patienter kirurgerne tilbød en TKA-operation. Her blev det fundet, at radiografisk omfang samt funktionelle begrænsninger var betydningsfulde i forhold til patientens egnethed til en TKA-operation. De to andre faktorer, smerte i knæet samt utilfredsstillende non-invasive behandlinger, var ikke drivende for kirurgens vurdering af patientens egnethed til en TKA-operation. Hermed blev der af Skou et al., 2016 [9] fundet en uoverenstemmelse mellem hvilke faktorer kirurgerne fandt vigtigst iforhold til vurdering af behovet for en TKA-operation 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 Skou et al., 2016 [9] antydes det, at klinikerne anvender både bevidste og ubevidste faktorer til bestemmelse af patienters egnethed til en TKA-operation.

Flere studier har undersøgt hvilke ubevidste faktorer der kan påvirke en klinikers beslutningstagning. Eksempelvis viser resultater fra et studie udarbejdet af [32] at en patients køn har betydning for om klinikerne tilbyder patienten en TKA eller ej. I dette studie anvendte [32] 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. [32] fandt at 55% af ortopædkirurgerne kun tilbød den mandlige patient en TKA, mens ingen af ortopædkirurgerne kun tilbød den kvindelige patient en TKA. Da Borkhoff et al., 2008 [32] inkluderede to patienter, kan generaliserbarheden af studiet diskuteres. Sandsynligheden hvormed en kvindelig patient vil få tilbudt en operation afhænger af flere parametre. I følge Borkhoff et al., 2008 [32] kan behandlingstilbuddet afhænge af både bevidste, hvor den ene patientens symptomer tages mere alvorligt end den anden, og ubevidste bias på baggrund af stigmatisering påvirker beslutningen. Patients måde

at kommunikere med klinikkerne på kan også have en effekt på hvoridt patienten tilbydes behandling eller ej. [32]

Borkhoff et al., 2008 [32] peger på, at en større andel af mænd end kvinder, vil få tilbudt en TKA, med samme grad af artrose. Dette kan være problematisk da ifølge Fortin et al., 1999 [33] indikeres at resultatet af operationen bliver forværret i takt med at kompleksiteten af patientens artrose stiger. [33] Dette kan betyde at flere af de kvindelige artrosepatienter får et forværret resultat end hvis de var blevet tilbudt operationen på samme tidspunkt som de mandlige patienter. [32]

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 [34]. Dette kan antyde at den forskel Borkhoff et al., 2008 [32] fandt i deres forsøg, er som følge af en ubevidst bias hos klinikerne. Teorien understøttes dog også af resultaterne fra et studie udarbejdet af [35], 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 [32] var patienterne kun forskellige i køn og race. Dy et al., 2014 [35] fandt ingen signifikant forskel på kirurgernes vurdering af de fire standardiserede patienter. Denne forskel i resultaterne mellem [32] og [35] 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] [11] 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. [11] 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

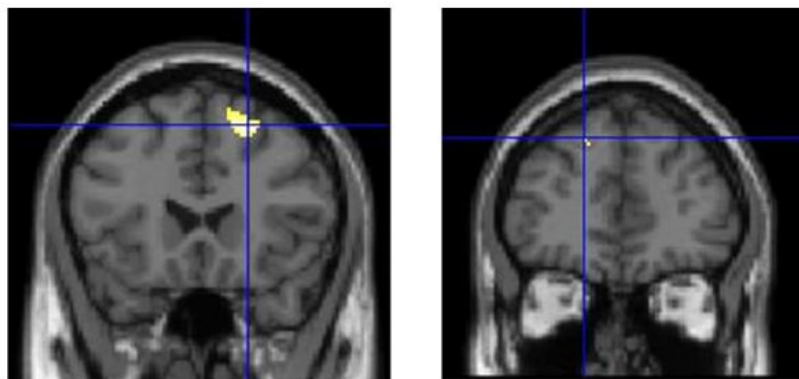
Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) er en metode til at undersøge aktiviteten i neuronerne i hjernen. Generelt er MRI en metode til at synliggøre protoner; dermed er det muligt at afbilde kroppens væv, da dette primært er udgjort af hydrogen-atomer, som indeholder netop én proton. Ved en MRI-scanning 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. [36] 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. [37] **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. [36]

### 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 [38] 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. Forsøgsdeltagerne var opdelt i en gruppe patienter med artrose i knæet og en gruppe raske individer. [38] 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. [38] I et andet studie af [39] 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. [39] fMRI kan således påvise forskelle på hvordan smerte opleves af forskellige grupper af mennesker. figur 2.5 illustrerer forskellen i neural aktivitet mellem patienterne og den raske forsøgsgruppe.



**Figur 2.5:** 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. [39]

### 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. [40] 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. [41] 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. [42]

### Anvendelse til detektion af smerte

QST bliver i forskningsregi anvendt til undersøgelse af patienter der får udført TKA. I et studie af [43] 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 en enkelt gang før operationen og fire gange efter operationen. Perioden fra operationen og til QST undersøgelserne var på henholdsvis en dag, fire dage, en måned 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. [43] 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. [40] Forskningen i QST er intensiveret de senere år, i et studie fra 2015 af Arendt-Nielsen et al., 2015 [44], 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. [44]

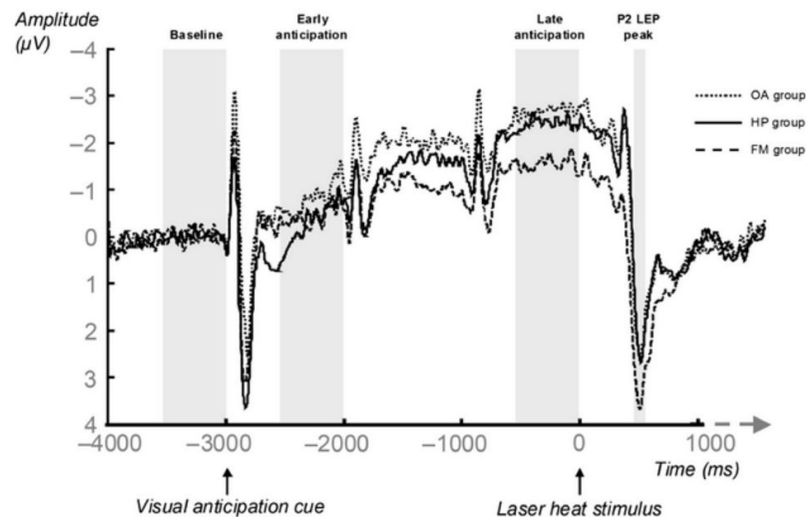
### 2.5.3 Elektrofysiologiske undersøgelsesmetoder

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 elektroencefalografi (EEG) mens der til monitorering af neuronernes funktionalitet i resten af kroppen anvendes elektroneurografi (ENG). Prisen for et EEG system er ~550.000 kr. [45] For at en elektrofysiologisk undersøgelse kan anvendes til at stille en diagnose, skal resultaterne herfra understøttes af andre kliniske undersøgelser, herunder prøver og lægesamtaler. [46]

### Anvendelse til detektion af smerte

I et studie af [47], 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 [47][? ]. 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 2.6.



**Figur 2.6:** 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. [47]

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 fibromyalgi-patienternes respons var kraftigere. Disse resultater indikerer, at denne tendens kan være generelt gældende for patienter med kroniske smerter. [47] Udgifterne til EEG-undersøgelse omfatter indkøb af udstyr samt løn til medarbejderne, der er med til at udføre undersøgelsen[48].

#### 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 2.2

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

**Tabel 2.2:** 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 dannelse 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 forbundet med implementering og brug af QST, som supplement til klinikerens vurdering af en patientens henvisning til en TKA-operation*

# Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)

3

## 3.1 Formål

I teknologidomænet analyseres QST som et teknologisk supplement til klinikerens vurdering af en patients henvisning til en TKA-operation. For at muliggøre dette kræves et kendskab til både klinikerens vurdering, og QST. Gennem problemanalysen er klinikernes vurdering undersøgt, mens teknologidomænet danner grundlag for kendskab til QST.

For at opnå et kendskab til QST forventes en forståelse for teknologiens egenskaber, virkemåde samt begrænsninger. Heraf undersøges det oprindelige formål med QST, med henblik på at bestemme, hvordan denne er tilpasset og brugt i sammenhæng med TKA-operationer. Dette bidrager til at vurderingsgrundlaget for hvorvidt QST kan fungere i samspil med klinikerens. Ydermere er det nødvendigt at vide hvad QST kan, hvordan dette er muligt, samt hvordan teknologien begrænses. Hermed er det muligt at vurdere hvordan og i hvilket omfang QST vil kunne fungere som supplement til klinikerens.

Da der er blevet tilegnet et kendskab til QST, er der grundlag for at undersøge og sammenligne QST med klinikerens vurdering. En sammenligning af QST med klinikerens metode er nødvendig for at kunne vurdere hvorvidt QST har evnen til at fungere som supplement hertil.

## 3.2 HTA spørgsmål

*Teknologiens egenskaber:*

- Hvad er teknologiens oprindelige fokusområde og hvordan er den tilpasset knæartrose på nuværende tidspunkt?
- Hvordan virker teknologien?

*Teknologiens begrænsninger:*

- Hvilke eksterne faktorer kan påvirke QST-resultaterne?

*Sammenligning med nuværende metoder:*

- Hvordan adskiller QST-teknologien og den nuværende medicinske teknologi sig fra hinanden?

## 3.3 Metode [1]

Vidensindsamlingen til besvarelse af det teknologiske område vil foregå ved at søge efter materiale igennem HTA/MTV agenturer, i relevante sundhedssystemer og sundhedsudbydere. Databasen der anvendes afhænger af hvilket spørgsmål det søges at besvare. Til indsamling af viden omhandlende de tekniske fakta vedrørende teknologien vil der blive benyttet relevante

datablade fra producenter, beskrivende reviews samt ekspertudtalelser fra personel som benytter teknologien, hvis nødvendig. Til besvarelse af hvordan teknologien er udviklet, samt benyttet vil der hovedsageligt blive benyttet reviews fra anerkendte databaser (PubMed, Medline, the Cochrane Library) samt bøger.

Til besvarelse af TEC-analysen bestræbes det at undgå grå litteratur, men i tilfælde, hvor der foreligger begrænsede mængder videnskabelig litteratur, kan der suppleres med non-peer reviewed-, ikke-publiceret materiale, fortroligt kommercielt materiale samt generelle internetsøgninger.

### 3.4 Fokusområde for QST og tilpasningen til knæartrose

I perioden omkring det 19-århundrede blev der udviklet flere medicinske værktøjer til kvantitativ vurdering af sensation. Vurderingselementerne omhandlede klassificering af tærskelværdier, tolerancer og stimuli-respons forhold. Nødvendigheden af at kunne kvantificere en tilstand er en essentiel faktor for et hvert videnskabeligt resultat. Validiteten af et videnskabeligt resultat bør altså delvist dannes på grundlag af en kvantificering af relevante parametre. [40] Videnskabsmændene i det sene 19-århundrede beskæftigede i større grad tilstande som ikke forvoldte smerter, og heraf blev de mest populære fund relateret til de termiske sanser samt vibrationssensation. [?] QST muliggør dog at undersøge tilstande ved benyttelsen af andre stimuli. QST omfatter termisk, mekanisk og elektrisk, iskemisk og kemisk. De forskellige stimuli bidrager til at kunne undersøge forskellige parametre. Parametrenes reaktion på de forskellige stimuli kan klassificeres som værende af forringet effekt eller forøget effekt.

Til klassificering af tærskelværdier samt tolerancer bliver der generelt benyttet to basisgrupperinger, med- og uden reaktionstid. Der er blevet udviklet flere metoder til begge af disse basisgrupperinger. Grundlæggende for metoderne omhandlende reaktionstid er transmissions-tiden fra et påført stimuli til reaktion. Ved metoder uden benyttelse af reaktionstid indebærer det oftest 'ja/nej' reaktioner til intensitetsforudbestemte stimuli, hvorefter intensiteten ændres. [?]

QST betegnes som en subjektiv vurderingsmetode, da det omfatter en subjektiv respons, som befindes indenfor et psykofysisk parameter, til et kontrolleret stimuli. Den subjektive respons er på baggrund af patienten deltager under frivillig kontrol. [?] I og med vurderingsmetoden er subjektiv, kan resultatet påvirkes af distraktioner, kedsommelighed, mental træthed og forvirring. Ydermere kan en subjektiv respons ydermere bidrage til at patienten bevidst fejlrappporterer på baggrund af en interessekonflikt i resultatet. [40]

Betydningen af at QST er en subjektiv vurderingsmetode, bør behandlingen omfatte kvalitetskontrol. Det nævnes af Yarnitsky and Granot, 2006 [40] at resultater opnået med 'Method of Limits' imellem sessioner kan variere op mod 150%. Mens ved benyttelsen af en anden algoritme, opstod en individuel variation på 5%. For at sammenligne resultater imellem sessioner er korrelationsteknikker blevet kritiseret. Kritikken opstår på baggrund af at korrelationsteknikken måler styrken af forholdet, og ikke hvor ens disse er. En tilgang som blev fremstillet mere pålidelig er at udregne en repeterbarhedsfaktor ( $r$ ), da med et konfidensinterval på 95 %, vil to resultater fra samme patient, vil afvige med mindre end  $r$ -faktoren. Dog er skal det tages højde for at det kan være problematisk at udføre statistiske

beregninger mellem grupper. Dette er tilfældet da resultaterne stammer fra subjektive vurderinger. [?] I relation afbenyttelse af normativ data vedrørende tærskelværdier og toleranceværdier skal den eksakte metodik benyttelse. Hvis ikke der tages højde for den eksakte metodik vil resultaterne sandsynligvis ikke være repræsentative og heraf afvige fra normalen der tages udgangspunkt i. [?]

### **Klinisk anvendelse af QST**

QST bliver benyttet i flere kliniske sammenhænge. I mange tilfælde bliver QST benyttet som et diagnostisk værktøj, men kan også bruges til at vurdere omfanget af en sensorisk lidelse. Generelt er bliver QST benyttet til at kunne klassificere sygdomme relateret til CNS, heraf flere omhandlende sensationstab. Dette er også tilfældet ved benyttelsen relateret til diabetes. 50% af diabetikere har perifer neuropati, og ved benyttelse af en termisk metode af QST, kan man tidligt i patologien identificere dette. Neuropati er ligeledes fundet ved mange med nyresvigt, hvilket kan klassificeres med igennem undersøgelse af vibrationssensation og termisksensation. [?] [40]

QST bliver også benyttet til at klassificere smerter, men til dette er der relateret en bred problemstilling. Problematikken opstår i og med det psykofysike og psykologiske som QST er bestående af, samt forskellig smerteopfattelse og smertereaktion. [?] Det er anerkendt at mennesker har forskellige smertemønstre i relation til smerte stimuli. Det kan varieres fra at være yderst følsom til at være upåvirket. Forståelsen af disse smertemønstre, kan med den korrekte QST tilgang, bidrage til at kunne forudsige responsen af en given interaktion. [40] Ydermere kan QST i smerteregi, klinisk blive benyttet til at lave kvalitative sammenligninger mellem forskellige grupperinger [?].

Dog menes det generelt, at QST-resultatet ikke, som det eneste resultat, kan benyttes til at stille en diagnose. Dette er på baggrund af tidligere nævnte årsager relateret til det subjektive aspekt i metoden. [40]

### **Tilpasning af QST til knæartrose**



## 4.1 Sikkerhed (SAF)

### 4.1.1 Formål

I sikkerhedsdomænet analyseres hvilke sikkerhedsmæssige konsekvenser der kan forekomme ved implementering og brug af QST. For at teknologien kan implementeres og bruges, bør denne være sikker for både patienten og brugeren. Derfor er det nødvendigt at undersøge eventuelle sikkerhedsmæssige risici. Denne undersøgelse danner grundlag for en vurdering af hvorvidt QST er sikker at benytte, og deraf eventuelle konsekvenser ved brugen.

Patientsikkerhed undersøges da patienterne eksponeres for QST, hvorfor det er nødvendigt at kende eventuelle sikkerhedsrisici ved brugen af QST. Ligeledes undersøges brugersikkerhed i forhold til brugeren som benytter teknologien.

Såfremt implementeringen og brugen af QST er forbundet med sikkerhedsmæssige konsekvenser, skal det undersøges hvilke sikkerhedsmæssige foranstaltninger der bør tages. Dette gøres for, at sikre, at patient og sundhedspersonale ikke udsættes for unødige farer ved brug af QST. Ved identificering af sikkerhedsrisici og eventuelle sikkerhedsforanstaltninger, er det muligt at imødegå nogle af konsekvenserne ved implementering af QST, og hermed give et bedre grundlag for vurdering om hvorvidt QST skal implementeres.

### 4.1.2 HTA spørgsmål

*Patient- og brugersikkerhed:*

- Hvilke sikkerhedsmæssige risici kan forekomme ved benyttelsen af teknologien, og hvordan forårsages disse?

*Sikkerhedsforanstaltninger:*

- Hvilke sikkerhedsforanstaltninger skal foretages før teknologien bør anvendes?

## 4.2 Klinisk effektivitet (EFF)

### 4.2.1 Formål

I dette domæne analyseres teknologiens virkningsgrad ud fra et klinisk synspunkt. For at kunne danne et vurderingsgrundlag for, hvorvidt QST skal implementeres som supplement til klinikerens vurdering, er det nødvendigt at undersøge teknologiens effektivitet og egentlige effekt.

For at kunne vurdere virkningsgraden af QST er det nødvendigt at undersøge de gavnlige og ikke-gavnlige effekter ved brug af teknologien. Denne effektivt vurdering skal danne grundlag for forståelsen af, hvordan QST kan fungere som supplement til klinikerens beslutning. Ligeledes vil effekten af teknologien sammenholdes med de eventuelle sikkerhedsmæssige risici. Dette skal samlet bidrage til beslutningen om hvorvidt udbyttet af QST er tilstrækkelig i forhold til

sikkerhedsmæssige risici, og i hvilken grad QST kan benyttes som supplement.

Ifølge analysen omhandlende klinikerens vurdering, er denne ikke god nok. Beslutningen bygger ikke på tilstrækkelig viden, hvoraf det er relevant at vurdere nøjagtigheden af QST. Nøjagtigheden af resultaterne fra QST skal undersøges, med henblik på at belyse hvorvidt patienter som udvikler kroniske postoperative smerter kan identificeres mere præcist ved anvendelse af QST end uden QST. Derudover vil det også være relevant at undersøge, hvor stor en andel af patienter uden kroniske postoperative smerter teknologien kan identificere. Da patienterne med kroniske postoperative smerter bør kunne identificeres præoperativt med QST som supplement, er det relevant at undersøge hvordan resultaterne for patienter uden kroniske postoperative smerter og en patient med kroniske postoperative smerter adskiller sig fra hinanden. Repeterbarheden for QST undersøges ydermere for at kunne vurdere dens egnethed som et pålideligt supplement til klinikerens beslutning.

#### 4.2.2 HTA spørgsmål

*Effekt og skade:*

- Hvilke gavnlige effekter er der ved teknologien?
- Hvad er net-benefit af teknologien?

*Nøjagtighed:*

- Hvordan adskiller de præoperative QST-resultater sig fra patienter med kroniske postoperative smerter og patienter uden kroniske postoperative smerter?
- Hvorvidt er undersøgelser med QST repeterbare?

### 4.3 Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)

#### 4.3.1 Formål

I økonomidomænet undersøges det hvilke økonomiske konsekvenser der vil opstå ved implementeringen af QST. Ved implementering af QST forventes det, at der vil være nyttilkomne omkostninger i forhold til indkøb, personel, drift og anlæg. Disse økonomiske omkostninger skal redegøres for, således disse kan danne grundlag for den finansielle beslutning om hvorvidt QST bør implementeres som supplement til klinikerens.

Herudover undersøges de økonomiske omkostninger ved QST i forhold til effekten. Udbyttet ved anvendelsen af QST sættes dermed op mod omkostningerne heraf. Denne sammenligning, bidrager til at danne grundlag for en vægtning af de økonomiske konsekvenser kontra effekt, ved implementering og brug af QST.

Ved implementering af QST vil der ske økonomiske ændringer, og dermed opstår der en problematik omhandlende ressourceudnyttelse. Hvortil den økonomiske byrde tilhører, afhænger af hvorvidt implementeringen foregår på regionalt eller nationalt plan. For at kunne vurdere den egentlige budgetpåvirkning er det nødvendigt at kende omfanget af omkostningerne relateret til implementeringen og brugen af QST.

#### 4.3.2 HTA spørgsmål

*Teknologiens effekt ift omkostninger:*

- Hvad indebærer omkostningerne kontra effekt ved indførelsen af QST? (Cost effectiveness) E0006

*Ressourceudnyttelse:*

- Hvordan vil implementeringen af teknologien påvirke regionens budget? G0007, F0012

# Litteratur

---

- [1] The Eunethhta Ja, European Union, and Health Programme. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf). 3.0:410, 2016.
- [2] 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>.
- [3] Søren Brostrøm. *Knæartrose - nationale kliniske retningslinjer og faglige visitationsretningslinjer*. 2012. ISBN 978-87-7104-442-3.
- [4] Torben Schroder. *Basisbog i medicin og kirugi 5. udgave*. 2012.
- [5] Esben Maulengracht Flachs, Louise Eriksen, and Mette Bjerrum Koch. Sygdomsbyrden i danmark. 2015.
- [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] 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>.
- [10] 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>.
- [11] 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.
- [12] 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>.
- [13] 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://dx.doi.org/10.3928/01477447-20151228-06>.
- [14] 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>.
- [15] Adobe Stock. URL <https://stock.adobe.com/dk/>.
- [16] 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.
- [17] 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](http://ugeskriftet.dk/videnskab/traening-som-smertestillende-medicin-ved-artrose-er-effektiv-og-uden-alvorligehttp://ugeskriftet.dk/files/V68364_{_}0.pdf).
- [18] 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\\$&nhttp://www.ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS{&}PAGE=reference{&}D=emed13{&}NEWS=N{&}AN=26488691](http://www.ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS{&}PAGE=reference{&}D=emed13{&}NEWS=N{&}AN=2015469720$&delimiter=026E30F$&nhttp://www.ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS{&}PAGE=reference{&}D=emed13{&}NEWS=N{&}AN=26488691).
- [19] ROBODOC®. Prosthetic Implants. URL [http://www.robodoc.com/patient\\_{\\_}about\\_{\\_}faqs.html](http://www.robodoc.com/patient_{_}about_{_}faqs.html).
- [20] 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>.
- [21] The Stone Clinic Orthopedic Surgery and & Rehabilitation. Total knee replacement surgical technique. URL <http://www.stoneclinic.com/tkrillustration>.
- [22] 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.

- [23] Amiram Carmon. *Classification of chronic pain*. 1994. ISBN 0931092051.
- [24] Bartholomwe EF Martini FH, Nath JL. *Fundamental of Anatomy and Physiology*. Pearson, 9th edition, 2012. ISBN 9780321709332. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- [25] Jørgen B. Dahl, Lars Arendt-Nielsen, and Troels Staehelin Jensen. *Smerter (Baggrund, Evidens, Behandling)*. 3 udgave edition, 2013. ISBN 9788777497032.
- [26] 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.
- [27] 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>.
- [28] 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>.
- [29] 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>.
- [30] 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.
- [31] 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>.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Wolfgang Walz. *fMRI techniques and protocols, Chapter 1*. 2009. ISBN 9781603279185.
- [37] Laice Glover. Why Does an MRI Cost So Darn Much?, 2014. URL <http://time.com/money/2995166/why-does-mri-cost-so-much/>.
- [38] 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.
- [39] 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>.
- [40] 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>.
- [41] NociTech. Cuff Pressure Algometry, 2016. URL <http://nocitech.com/technology.html>.
- [42] 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.
- [43] 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.

- 
- [44] 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.
- [45] Biosemi. How much does a BioSemi biopotential measurement system cost?, 2016. URL <http://www.biosemi.com/faq/prices.htm>.
- [46] Andrew J. Robinson and Lynn Snyder-Mackler. *Clinical Electrophysiology*. 2008.
- [47] 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.
- [48] 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>.