

Kvantitativ smertemåling af patienter med slidgigt i knæet



Gruppenr.: 11gr1053
Søren Thorgaard Skou
Lasse Lengsø



Titel:

Kvantitativ smertemåling af patienter med slidgigt i knæet

Tema:

Afprøvning og implementering

Projektperiode:

4. semester, forår 2011

Projektgruppe:

11gr1053

Deltagere:

Søren Thorgaard Skou
Lasse Lengsø

Vejleder:

Thomas Graven-Nielsen

Oplagstal:

4

Sidetal:

I rapporten: 68

I bilag: 40

På CD: 83

Baggrund: Osteoartrose (OA) i knæet er den hyppigst behandlingskrævende degenerative ledsygdom, og samtidig den, der er forbundet med de største samfundsmæssige omkostninger. Der ses manglende overensstemmelse mellem de radiologiske fund og de kliniske fund, herunder smerte, hos patienter med OA i knæet samt delvist modstridende resultater i forhold til smertereduktion hos patienter opereret med indsættelse af total knæalloplastik (TKA). Dette kan skyldes, at de eksisterende målemetoder ikke er gode nok til at afdække patientens smerter.

Formål: Formålet med dette eksperimentielle laboratoriestudie var at udvikle og afprøve en protokol til kvantitativ smertemåling af patienter med OA i knæet.

Materiale og metode: 27 forsøgsparticipanter, der deltog i et præ-operativt studie (20 M og 7 K, gennemsnitsalder $65,3 \pm 7,5$ år), blev inddelt i tre grupper ud fra TKA-operation (OP) og smerte (Non OP (+smerte), OP pain og OP no pain). Deltagerne gennemgik smertemålinger for at undersøge tryksmertetærskler, temporal summation og Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) målt med håndholdt og computerstyret trykalgometri samt tryksmertetærskler, tryktolerancetærskler, spatial og temporal summation målt med cuff-almometri.

Resultater: Der blev fundet reducerede tryksmertetærskler (forøget hyperalgesi) hos OP pain sammenlignet med de to andre grupper målt med håndholdt trykalgometri samt med cuff-almometri tydende på en højere grad af central og/eller perifer sensitivisering i OP pain. Der var DNIC i alle tre grupper, men ingen forskel i DNIC mellem grupperne. Der blev fundet temporal summation i alle tre grupper for både knæ og m. tibialis anterior (spredning af sensitivisering) både målt med computerstyret trykalgometri og med cuff-almometri. Der blev desuden fundet spatial summation i alle grupper målt med cuff-almometri.

Konklusion: På trods af at metoderne påviste forskellige smertemekanismer, var der kun i begrænset omfang overensstemmelser med tidligere undersøgelser af de nævnte smertemekanismer og de præ-operative resultater, hvorfor der på baggrund af dette projekt ikke kan udvikles en pålidelig protokol til klinisk smertevurdering af patienter med slidgigt i knæet.

Abstract

Introduction:

Knee osteoarthritis (knee OA) is the degenerative joint disease that most often requires treatment and at the same time the one associated with the greatest social costs. There is a discrepancy between the radiological findings and the clinical findings, including pain, in patients with knee OA and partially contradictory results in relation to pain reduction in patients who have had a total knee replacement (TKR). This could be due to difficulties in assessing patient's pain accurately using the existing methods of measurement.

Purpose:

The purpose of this experimental laboratory study was to develop and test a protocol for quantitative pain measurement in patients with knee OA.

Material and Methods:

27 patients with knee OA who had previously participated in a pre-operative study (20 M and 7 F, mean age 65.3 ± 7.5 years) were divided into three groups according to if they had undergone TKR-surgery and had pain (Non OP (+pain), OP pain and OP no pain). The participants underwent pain measurement to investigate pressure pain thresholds, temporal summation and Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) using both handheld and computer-controlled pressure algometer. Furthermore pressure pain threshold, pressure tolerance thresholds, spatial and temporal summation were examined using a cuff algometer.

Results:

Decreased pressure pain thresholds (increased hyperalgesia) were found in OP pain compared with the other two groups using handheld pressure algometry and cuff algometry suggesting a higher extent of central and /or peripheral sensitization in OP pain. DNIC were found in all three groups but no significant differences between the groups were detected. Temporal summation was found in all three groups for both knee and m. tibialis anterior (spreading sensitization) using computer-controlled pressure algometry and cuff algometry. Spatial summation was detected in all three groups using cuff algometry.

Conclusion:

Although the pain inducing methods used in this study illustrated different pain mechanisms, there were only limited consistency with previous studies on the pain mechanisms and the pre-operative results, and therefore a protocol for clinical pain measurement of patients with knee OA cannot be developed on the basis of this study.

FORORD

Dette speciale er udarbejdet i foråret 2011 som afslutning på kandidatuddannelsen Klinik Videnskab og Teknologi ved Aalborg Universitet 4. semester. Specialet er udarbejdet af Søren Thorgaard Skou og Lasse Lengsø.

Formålet med dette semester er at analysere en problemstilling i sundhedssektoren i relation til anvendelse af en ny teknologi og udarbejdelse af et løsningsdesign til afprøvning og/eller implementering i en konkret kontekst. Specialet har til formål at afprøve målemetoder til implementering i den kliniske vurdering af patienter med slidgigt i knæet, med det formål at kunne evaluere smertemekanismer herunder sensoriske manifestationer. Rapporten er skrevet til studerende på samme uddannelsesniveau, vejledere og andre med lignende kvalifikationer indenfor sundhedssektoren.

Specialet består af en rapport samt tilhørende bilag inklusiv en CD indeholdende statistiske data samt datablad og protokol.

Forfatterne vil gerne takke Thomas Graven-Nielsen for vejledning vedrørende rapportens udformning under udarbejdelsen af dette projekt. Samtidig takkes Carsten Dahl Mørch for statistisk vejledning.

Slutteligt vil forfatterne gerne takke Michael Lengsø (lengsoe@gmail.com) for design af forside-illustration.

Anvendt referencesystem: Der er benyttet Harvard British Standard som referencemetode, hvor referenceangivelserne henviser til forfatterens efternavn og udgivelsesår. Alle figurer og tabeller er nummereret fortløbende.

Aalborg, Juni 2011.

Lasse Lengsø

Søren Thorgaard Skou

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund	4
1.1 Initierende problemformulering	5
2. Problemanalyse.....	6
2.1 Smerteregulering og smerteinddeling.....	6
2.1.1 Descenderende smertereulation	6
2.1.2 Ascenderende smertereulation.....	6
2.1.3 Akut smerte	6
2.1.4 Kronisk smerte.....	7
2.2 Smertemekanismer	7
2.2.1 Perifer sensitivisering	7
2.2.2 Central sensitivisering	7
2.2.3 Temporal summation.....	7
2.2.4 Spatial summation	8
2.2.5 Refereret smerte.....	8
2.2.6 Diffuse Noxious Inhibitory Controls	8
2.3 Opsummering	9
2.4 Metoder til sensitivitetmåling ved slidgigt i knæet.....	9
2.5 Kvantificering af smerte hos patienter med slidgigt i knæet	10
2.6 Målemetoder til at vurdere smerten hos patienter med slidgigt i knæet.....	10
2.6.1 Lokalisation	10
2.6.2 Kvalitet	11
2.6.3 Intensitet	11
2.6.4 Temporal profil.....	11
2.6.5 Modulerende faktorer	12
2.6.6 Andre tegn	12
2.7 Ønskværdige egenskaber og kvalitetskrav ved en smerteinduktionsmetode til slidgigt i knæet.....	12
2.8 Eksisterende kvantitative smerteinduktionsmetoder ved slidgigt i knæet.....	13
2.8.1 Elektrisk smertestimulation	14
2.8.2 Kemisk smertestimulation	14
2.8.3 Iskæmisk smertestimulation	15

2.8.4 Mekanisk smertestimulation.....	15
2.9 Vurdering og valg af smerteinduktionsmetode.....	16
3. Problemformulering	18
4. Materiale.....	19
4.1 Population.....	19
4.1.1 Demografiske data.....	19
4.2 Inklusions- og eksklusionskriterier.....	20
4.3 Ethiske overvejelser.....	20
4.4 Risici.....	21
4.5 Tidsplan	21
5. Metode.....	22
5.1 Design.....	22
5.2 Litteratursøgning	22
5.3 Præsentation af anvendte teknologier.....	22
5.4 Forsøgets gennemførelse.....	23
5.4.1 Første del: Populationskarakteristika.....	24
5.4.2 Anden del: Tryk-algometri	24
5.4.3 Tredje del: Cuff-algometri.....	25
5.5 Pilotforsøg	25
5.6 Metodiske overvejelser.....	25
5.7 Databehandling.....	26
5.8 Statistik.....	27
6. Resultater.....	29
6.1 Populationskarakteristika	29
6.1.1 VAS	29
6.1.2 WOMAC	31
6.2 Tryk-algometri.....	32
6.2.1 Baselinemåling for tryksmertetærskler.....	32
6.2.2 Diffuse Noxious Inhibitory Controls	35
6.2.3 PPT temporal summation	39
6.3 Cuff-algometri	43
6.3.1 Cuff PDT og PTT	44
6.3.2 Cuff temporal summation.....	47

6.4 Oversigt over statistisk analyse	49
6.5 Korrelation mellem smerte og smertesensitivitet og -mekanismer.	51
7. Diskussion	52
7.1 Diskussion materiale og metode.....	52
7.2 Diskussion resultater	54
7.2.1 Populationskarakteristika.....	54
7.2.2 Tryk-almometri.....	54
7.2.3 Cuff-almometri	57
8. Konklusion	59
9. Perspektivering	60
10. Referenceliste	61
11. Bilagsliste	68

1. Baggrund

I dette kapitel præsenteres baggrunden for projektet samt den initierende problemformulering.

Osteoartrose (OA) i knæet er den hyppigst behandlingskrævende degenerative ledsygdom og samtidig den, der er forbundet med de største samfundsmæssige omkostninger (Sundhedsstyrelsen 2007). Prævalensen for OA i knæet varierer betydeligt alt afhængig af, om sygdommen defineres ud fra både symptomer og radiologiske forandringer eller kun ud fra de radiologiske forandringer (Zhang, Moskowitz et al. 2007). Dette skal samtidig ses i relation til, at der i flere studier ikke er fundet nogen klar sammenhæng mellem graden af de radiologiske fund, de subjektive symptomer og de kliniske fund (Sundhedsstyrelsen 2007, Odding, Valkenburg et al. 1998, Felson 2005, Kornaat, Bloem et al. 2006). Dog har et nyt større studie fundet en sammenhæng mellem selvrapporteret knæsmerte og de radiologiske forandringer (Laxafoss, Jacobsen et al. 2010). Der er tidligere beskrevet en forekomst af symptomatisk OA i knæet på ca. 30-33 % hos hjemmeboende ældre over 65år (Dawson, Linsell et al. 2004, Mannoni, Briganti et al. 2003), mens op mod 40 % hos kvinder og 25 % hos mænd i alderen 60-70år har OA i knæet baseret på radiologisk diagnostik (van Saase, van Romunde et al. 1989). I en fremskrivning foretaget af Statens Institut for Folkesundhed ses der pga. den demografiske udvikling med flere ældre og et stigende antal overvægtige en stigende forekomst af OA i Danmark, hvilket yderligere tydeliggør omfanget af sygdommens konsekvenser (Helweg-Larsen 2009). Sygdommen er multifaktoriel betinget (Bliddal, Jacobsen et al. 2006), men det antages overordnet, at den enten udvikler sig ved, at et svagt led bliver udsat for en relativt for stor, men normal belastning eller ved at et normalt led og dets omkringliggende strukturer bliver udsat for en større mekanisk belastning end normalt (Bliddal, Jacobsen et al. 2006, Brandt, Radin et al. 2006, Lund 2008). Resultatet af dette er, at ledbrusken mistes, de subkondrale knogler skleroserer, der skabes osteofytter, der forekommer inflammation og fibrose i synovialmembranen, der sker en fibrosering af ledkapsel og ligamenter, og musklerne omkring leddet gennemgår atrofi (Steengaard-Pedersen, Bliddal 2009).

OA i knæet har udover høje samfundøkonomiske udgifter desuden en række personlige omkostninger og er i høj grad medvirkende til reduceret selvstændighed og funktionsniveau blandt ældre mennesker (Sundhedsstyrelsen 2007, Peat, McCarney et al. 2001). En af årsagerne til denne reduktion i funktionsniveau er smerte. Da brusken ikke indeholder nociceptorer, skyldes smerterne en påvirkning af nociceptorer i den inflammerede ledkapsel og knoglemarv samt inflammation i strukturer i relation til leddet, i form af bursit, tendinit og tenosynovit. Derudover er der også myofascielle smerter i relation til lidelsen (Steengaard-Pedersen, Bliddal 2009). En øget sensitivering af nervevævet, også kaldet perifer og central sensitivering, er blevet foreslået som to af de underliggende mekanismer bag smerte hos patienter med OA (Bajaj, Graven-Nielsen et al. 2001, Imamura, Imamura et al. 2008, Kosek, Ordeberg 2000). Den perifere sensitivering sker muligvis som følge af ovenstående påvirkning af nociceptorer, mens den centrale sensitivering kan stamme fra vedvarende og intense nociceptive input fra det slidgigtsramte knæled (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010, Martindale, Wilson et al. 2007, Neugebauer, Lucke et al. 1993, Schaible 2004). Forøget central sensitivering kan samtidig være med til at facilitere temporal summation (følelse af smerte som følge af gentagne tryk) hos patienter med slidgigt i knæleddet, som det er set hos to andre grupper af kroniske muskuloskeletale smertepatienter, nemlig fibromyalgi og multiple

sklerose (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010, Graven-Nielsen, Kendall et al. 2000, Svendsen, Jensen et al. 2005). Overordnet set har kroniske smertepatienter generaliseret dybtliggende hyperalgesi og forøget respons på eksperimentel smertefuld stimulation (Graven-Nielsen, Kendall et al. 2000, Svendsen, Jensen et al. 2005, Madeleine, Lundager et al. 1998, O'Neill, Manniche et al. 2007, Staud, Cannon et al. 2003).

Behandling af slidgigt ved operativ indsættelse af total knæalloplastik (TKA) er i dag standardprocedure. Flere prospektive studier har vist væsentlig reduceret smerte hos 85-90% efter TKA (Callahan, Drake et al. 1994, Jones, Voaklander et al. 2000), mens andre studier har vist, at 15-30% af TKA-opererede patienter kun opnår minimal effekt og er utilfredse med resultatet, hvilket oftest skyldes, at de fortsat har smerter efter operationen (OP) og det post-operative forløb (Jones, Voaklander et al. 2000, Mancuso, Salvati et al. 1997, Dickstein, Heffes et al. 1998).

Der ses således manglende overensstemmelse mellem de radiologiske fund og de kliniske fund, herunder smerte, hos patienter med slidgigt i knæet samt delvist modstridende resultater i forhold til smertereduktion hos patienter opereret med TKA. Dette kan skyldes, at de anvendte smertemålinger i kliniske OA-studier er for simple og mangelfulde til at beskrive de komplekse underliggende smertemekanismer, der ligger bag OA i knæet. Dette understøttes af en meta-analyse, der undersøgte effekten af NSAID hos 14.060 patienter med OA i 63 kliniske studier. Her blev smertelindringen ved brugen af NSAID fundet at være usikker, hvilket går imod den kliniske opfattelse (Bjordal, Klovning et al. 2007). De anvendte smertemålingsmetoder er tilsyneladende ikke nuancerede og sensitive nok til at kvantificere patientgruppens smertemekanismer samt til at beskrive effekten af TKA på smerten hos den enkelte patient. Der er derfor behov for at udvikle en sådan metode.

I forhold til smertediagnostik og behandling af smerter går forskningen i retning af at studere de mekanismer, der ligger bag smerten, hvilket også er med til at understrege behovet for pålidelige og anvendelige målemetoder, der kan kvantificere smerte, bl.a. hos patienter med OA (Imamura, Imamura et al. 2008, Graven-Nielsen 2006). I den forbindelse anbefales det, at målingen er multimodal, således at en mere differentieret måling af de involverede smertemekanismer er mulig (Graven-Nielsen 2006). De mest anvendte metoder til eksperimentel smertemåling er de psykofysiske metoder, der anvender smertedetektionstærskler (Pain Detection Threshold/Pain Pressure Threshold), smertetolerancetærskler (Pain Tolerance Threshold) og stimulus-respons-funktioner. På grund af smertens subjektive karakter afspejler disse metoder i høj grad forsøgspersonens individuelle smerteoplevelse, hvorfor de er meget anvendelige (Graven-Nielsen 2006).

Formålet med dette eksperimentielle laboratoriestudie er i forlængelse af ovenstående at udvikle og afprøve en protokol til kvantitativ smertemåling af patienter med slidgigt i knæet. Der vil i den forbindelse blive foretaget en sammenligning mellem patienter, der har fået indsat TKA (\pm smerte) og patienter, der ikke har fået indsat TKA ($+$ smerte).

1.1 Initierende problemformulering

- Hvordan vurderes relevante smertemekanismer ved patienter med slidgigt i knæet?

2. Problemanalyse

Til besvarelse af ovenstående initierende problemformulering præsenteres først en gennemgang af smertemekanismerne. Et kendskab til disse mekanismer er relevante i forhold til undersøgelse og vurdering af patienter med slidgigt i knæet. Herefter følger en gennemgang samt vurdering af de metoder, der findes anvendelige til vurdering af ovennævnte smertemekanismer hos patientgruppen. Kapitlet afsluttes med en opsummering.

2.1 Smerteregulering og smerteinddeling

Smerterespons fra nociceptorer til hjernen foregår ikke upåvirket, men er underlagt en kompleks regulering forskellige steder i nervebanerne. På trods af at gate-control-teorien anses som værende delvis forældet, kan den i en modificeret form anvendes til at forklare smertereguleringen. Blandt andet er det i gate-control-teorien antaget, at den nociceptive aktivitet er underlagt aktiverende/hæmmende interneuroner, der fungerer som en styring af informationen til hjernen. Gate-control-teorien antager, at der ved synapserne i baghornet, kan foregå en præsynaptisk eller postsynaptisk inhibering af nociceptive signaler. Inhiberingen er bestemt af dels aktiviteten i tykke afferente neuroner og dels aktiviteten i inhiberende nervefibre fra højere dele af det centrale nervesystem (CNS) (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010, Arendt-Nielsen 2009, Arendt-Nielsen, Mogensen 2009, Graven-Nielsen, Sergerdahl et al. 2010, Jensen, Dahl et al. 2009, Schibye, Klausen 2005, Yarnitsky, Arendt-Nielsen et al. 2010).

2.1.1 Descenderende smertereulation

Der findes flere kerneområder i hjernen og rygmærven (herunder hjernestammens periakveduktale grå substans (PAG) og raphe-kerner i medulla oblongata), der har til formål enten at fremme eller hæmme den nociceptive aktivitet i baghornsneuroner. For eksempel findes de såkaldte off-celler i raphe-kernerne, der har en hæmmende effekt på smertereuleringen. Modsat har on-celler en fremmende effekt på nociceptionen. Aktivering af PAG og raphe-kerner giver en analgesisk virkning der kan dæmpe den nociceptive påvirkning (Jensen, Dahl et al. 2009, Schibye, Klausen 2005).

2.1.2 Ascenderende smertereulation

Modsat den descenderende smertereulation, findes der også kerner i hjernestammen der kan regulere smerteopfattelsen i andre områder i hjernen. Der skelnes mellem direkte og indirekte smertereulation. Ved den *direkte* smertereulation bruges opioider til at nedsætte eller blokere den nociceptive information op gennem hjernestammen. Ved den *indirekte* smertereulation ses en aktivering af nervebaner der forløber til storhjernen og dermed influerer på bearbejdningen af den nociceptive information i andre områder af hjernen, f.eks. parital cortex, thalamus og frontal cortex. Den indirekte smertereulation er dog ringe belyst og er svær at skelne fra den direkte påvirkning i de enkelte hjerneområder (Jensen, Dahl et al. 2009, Schibye, Klausen 2005).

2.1.3 Akut smerte

Nervesystemet er opbygget således at responskarakteristika konstant reguleres, afhængig af styrke, varighed og smerteplacering. Ud fra smertens karakteristika inddeles denne i akut eller kronisk smerte. Ved akut smerte ses en aktivering af bla. højtærskel nociceptorer i f.eks. muskler og led.

Disse har til formål at begrænse eller afbryde den smerteudløsende årsag og dermed fjerne smerten (Jensen, Dahl et al. 2009).

2.1.4 Kronisk smerte

Den nociceptive aktivitet ved smerteudløsning er kortvarig, men allerede efter få sekunder vedvarende smerte, ses der neuroplastiske ændringer. Fortsættes det nociceptive bombardement bliver ændringerne mere udtalte og der er risiko for udvikling af kronisk smerte, herunder hypereksitabilitet. Ved hypereksitabilitet ses et ændret aktiveringsmønster, inddragen af nye områder omkring det smertegivende sted, rekruttering af nye celler/nociceptorer, længerevarende aktivitet m.m.. Ved kronisk smerte kan der forekomme en spredning af smerten til raske områder, lavere smertetærskel, kraftigere respons ved smertestimuli samt en forekomst af eftersensationer. Dette ses f.eks. i led, hvor en kronisk tilstand medfører en overfølsomhed, der selv ved lette bevægelser giver anledning til smerte (Jensen, Dahl et al. 2009).

2.2 Smertemekanismer

2.2.1 Perifer sensitivering

Efter vævsskade ses der typisk neuroplastiske ændringer i det perifere nervesystem (PNS). Dette medfører ændringer af følsomheden i cellerne samt en øget eksabilitet. Frigivning af substanser i cellerne medvirker til en nervebetiget inflammation i vævet og dermed en øget sensitivering. Resultatet bliver transformation af cellerne, der i sidste ende fører til nedsat smertetærskel og ømhed. Dvs. at ikke-smertefulde stimulationer opfattes som smertefulde (allodyni) og smertefulde stimuli opfattes nu med kraftigere respons (hyperalgesi) (Graven-Nielsen, Sergerdahl et al. 2010, Jensen, Dahl et al. 2009, Henriksen 2006).

2.2.2 Central sensitivering

Såfremt en skade opstår i for eksempel en finger, bliver der sendt nociceptive signaler fra de perifere nervender ind til baghornet. Derved bliver baghornet bombarderet af stimuli fra det perifere nervesystem om at noget smertefuldt er opstået. Dette bombardement medfører plastiske ændringer i baghornet, således at baghornet øger sin evne til at modtage og sende nociceptiv information videre op til hjernen. Baghornet kan derfor ses som en slags forstærker til hjernen. Resultatet af dette kaldes central sensitivering, og medfører hyperalgesi og allodyni (Graven-Nielsen 2006, Jensen, Dahl et al. 2009, Henriksen 2006, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2010).

2.2.3 Temporal summation

Gennem studier af både dyr og mennesker, har man fundet frem til at frembringelsen af smerter er afhængig af dels stimulationsfrekvens, dels stimulationsintensiteten samt antallet af stimulerede afferente nervefibre (Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2010, Arendt-Nielsen, Yarnitsky 2009, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2008).

Temporal summation defineres som en frembringelse eller øgning af smerter gennem gentagende stimuli. Ved for eksempel at påføre en given stimuli-intensitet 10 gange med ½-1 sekunds pause imellem kan man fremkalde temporal summation. Eksempelvis kan en stimulans tæt på smertetærsklen frembringe smerte, såfremt denne gentages et tilstrækkeligt antal gange og med

tilpas frekvens. Ligeledes kan en smertefuld stimulans opfattes kraftigere ved gentagelse. Studier har vist, at ved en øget central sensitivisering kan denne summation forstærkes (Arendt-Nielsen 2009, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2010). Ligeledes har et studie undersøgt patienter med slidgigt i knæet og fandt i den forbindelse en øget sammenhæng mellem slidgigt i knæet og temporal summation samt central sensitivisering (Neogi, Niu et al. 2010).

2.2.4 Spatial summation

Ved spatial summation øges frekvensraten ikke, men derimod stimulationsarealet. Dvs. at der ved spatial summation ses en øgning af smerteintensiteten ved en øgning af stimulationsarealet. Trykker man på et sted på huden med en finger, vil det ikke nødvendigvis gøre ondt. Trykker man derimod med hele hånden på samme område med det samme tryk, vil dette kunne udløse smerte. Dette da flere synapser aktiveres på samme tid, da der stimuleres over et større område (Arendt-Nielsen 2009, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2010).

2.2.5 Refereret smerte

Refereret smerte (også kaldet meddelt smerte) defineres som smerte opfattet ved siden af eller et stykke fra stimulationsstedet (Arendt-Nielsen 2009). Det er endnu usikkert, hvilke mekanismer der ligger til grund for refereret smerte. Der er dog enighed om at det centrale nervesystem spiller en rolle, da studier har vist det muligt at fremkalde refereret smerte i et område med nedsat følesans grundet en anæstetisk blokade (Graven-Nielsen 2006, Laursen, Graven-Nielsen et al. 1999). Ligeledes har studier med fibromyalgi-patienter vist en proksimal spredning af smerte ved saltvandsindsprøjtning i tibialis anterior (TA) hos disse, mens der ved raske forsøgspersoner blev fremkaldt en distal smerterespons (Graven-Nielsen 2006, Arendt-Nielsen 2009, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2010, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen et al. 1997).

2.2.6 Diffuse Noxious Inhibitory Controls

Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) opstår når en smertefuld respons i én del af kroppen undertrykker en smertefuld stimuli andetsteds i kroppen. DNIC kan udløses af forskellige typer smertestimuli herunder termisk, elektrisk samt mekanisk. Effekten af DNIC afhænger af typen af stimuli, intensiteten og størrelsen på stimuli (Cathcart, Winefield et al. 2009, Wen, Wang et al. 2010). Som det er beskrevet i afsnit 2.1.1 vil der som følge af den descenderende smertere-regulation ske en inhiberende smertedæmpning i baghornsneuronet. Denne dæmpning vil, fordi den sker centralt i baghornet, influere på alle nociceptive stimuli der løber ind til baghornet. Derfor vil en nyopstået skade, skulle stimulere kraftigere for at aktivere baghornet og derved sende signal til hjernen. Det er tidligere blevet foreslået at en dysfunktion i DNIC kan være en vigtig årsag til de kliniske manifestationer af smerte (Arendt-Nielsen, Yarnitsky 2009). Termen Heterotopic Noxious Conditioning Stimulation (HNCS) anvendes ved DNIC-testning og henviser til undersøgelse af et specifik parameter, der relaterer til en påført stimulation væk fra det smertefulde sted. DNIC skal ses som den overordnede komplekse styring af faciliterende og inhiberende mekanismers behandling af smerte, hvor HNCS skal ses som det stimuli der skaber DNIC. I dette projekt angives DNIC som overordnet og HNCS ved den specifikke undersøgelse (Kosek, Ordeberg 2000, Yarnitsky, Arendt-Nielsen et al. 2010, Michaux, Anton et al. 2010).

2.3 Opsummering

Hos patienter med slidgigt i knæet ses der en ændring i de forskellige smertemekanismer som følge af sygdommen. Blandt andet ses der en øget perifer og central sensitivering. Ligeledes er mange patienter med slidgigt kroniske smertepatienter som følge af sygdommens progressive karakter (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010, Henriksen 2006). Grundet de ændrede smertemekanismer hos patienter med slidgigt i knæet er det vigtigt, at man til undersøgelse og vurdering af disse kan udvikle metoder, der kvantitativt kan indgå i vurderingen af smerteoplevelsen og udviklingen hos patienter med slidgigt i knæet. Det følgende afsnit vil præsentere de forskellige metoder, der er tilgængelige i dag samt hvilke krav og egenskaber, der stilles til disse metoder.

2.4 Metoder til sensitivitetmåling ved slidgigt i knæet

Eksperimentel måling af smerte kan overordnet opdeles i to hovedområder (Arendt-Nielsen 2009):

- 1) Standardiseret stimulering af kutane, muskulære eller viscerale smertebaner og mekanismer i forbindelse med normalt eller sensibiliseret smertesystem
- 2) Psykofysisk eller fysiologisk kvantificering af reaktionerne på den påførte smerte

Efter en kort introduktion til emnet vil nedenstående gennemgang indledes med punkt 2), altså en redegørelse for, hvordan reaktionerne på en påført smerte kan kvantificeres hos patienter med slidgigt i knæet. Dette vil blive efterfulgt af et afsnit med fokus på kvalitetskrav og metoder til stimulering/induktion af smerte hos patienter med slidgigt i knæet og afsluttes med en vurdering af metoderne i forhold til patientgruppen.

Induktion af nociceptive stimulationer og vurderingen af individets respons herpå anvendes både i eksperimentel smerteforskning og klinisk praksis til kvantificering af individets smertemekanismer. I klinisk praksis er disse metoder ofte mere simple end i eksperimentel smerteforskning, idet det tilgængelige udstyr her ofte er mere avanceret og i højere grad giver mulighed for en mere udførlig måling af smertemekanismerne (Gracely 2006).

Der findes i den forbindelse et stort antal metoder til måling af smerte i bevægeapparatet, herunder hos patienter med slidgigt i knæet. Det anbefales, at der sammensættes et testbatteri, således at kvantificeringen af de komplekse mekanismer involveret i den enkeltes smerteoplevelse er multimodal (Arendt-Nielsen 2009, Graven-Nielsen, Sergerdahl et al. 2010, Neziri, Curatolo et al. 2011). Dette skyldes, at smerten består af både sociale og miljømæssige komponenter samt emotionelle, kognitive og psykologiske komponenter, der må karakteriseres som værende mere individuelle karakteristika (Arendt-Nielsen 2009). På den måde kan de forskellige måleredskaber være med til at kvantificere de forskellige delkomponenter i den samlede smerteoplevelse (Danske Fysioterapeuter 2009a). Brugen af skalaer til måling af smerteintensitet, standardiserede spørgeskemaer og kropsskemaer er nogle af de målemetoder, der ofte anvendes (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009, SMOF 2011).

Når der skal vælges metode til vurdering af det enkelte individs smertemekanismer, har formålet med målingen betydning for valget. Der findes følgende formål med relevans for slidgigt i knæet: udvikling og validering af en målemetode, effektvurdering af smertestillende medicin, evaluering af

bagvedliggende smertemekanismer i forhold til smerte og kontrol af smerte, psykologiske variabler og sammenhænge involveret i smerteoplevelse og angivelse af smerteintensitet samt anvendelse af eksperimentelle metoder i tillæg til klinisk smertevurdering (Gracely 2006). Samtidig kan man i forhold til klinisk smertemåling kategorisere måling af smerte efter tre principper (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009, Arendt-Nielsen, Yarnitsky 2009):

- 1) Kvantitativ/kvalitativ beskrivelse af de sensoriske manifestationer ved kroniske smerter
- 2) Evaluering af terapeutiske interventioner
- 3) Diagnosticering af lidelser, som påvirker de perifere og centrale smerteførende baner

2.5 Kvantificering af smerte hos patienter med slidgigt i knæet

Behovet for at kunne vurdere smerte objektivt er ikke direkte foreneligt med smertens subjektive og individuelle karakter. Det er dog som tidligere nævnt nødvendigt at kunne vurdere og beskrive patientens smerte, diagnosticere påvirkninger samt effekten af en behandling. I forlængelse af dette kan der opstilles nogle krav, der gør sig gældende for metodens anvendelighed til vurdering af smerte (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009, Edwards, Sarlani et al. 2005, Jensen, Karoly 2011):

1. Præcis beskrivelse af smerterne
2. Reproducerbare data
3. Vurderingen skal foretages af forsøgspersonen selv

Samtidig er et nuanceret og differentieret billede af smertens karakteristika nødvendigt for at afdække tilstanden og danne grundlag for efterfølgende intervention. I den forbindelse er følgende karakteristika ifølge Arendt-Nielsen og Mogensen nødvendige at afdække for en kronisk smertetilstand, som f.eks. knæartrose (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009):

1. Lokalisation (placering af smerte)
2. Kvalitet (pulserende, stikkende, jagende, brændende osv.)
3. Intensitet (hvor intens er smerten i styrke)
4. Temporal profil (aktivitetsudløste smerter, eller er det et tidspunkt på dagen/natten)
5. Modulerende faktorer (f.eks. eksterne faktorer eller psykosociale forhold)
6. Andre tegn (sekundære tegn, f.eks. somatosensoriske manifestationer)

2.6 Målemetoder til at vurdere smerten hos patienter med slidgigt i knæet

Når smerten skal vurderes er der som beskrevet ovenfor minimum seks karakteristika, der bør afdækkes, samtidig med at målemetoden bør leve op til de angivne krav. Derfor danner dette udgangspunkt for nedenstående gennemgang af brugbare målemetoder til patienter med slidgigt i knæet.

2.6.1 Lokalisation

Til at beskrive lokaliseringen af smerten anvendes, udover direkte spørgsmål vedrørende placering af smerten, ofte smertetegning. Herpå kan patienten indtegne udbredelsen og evt. intensiteten af smerten svarende til de enkelte smertegivende områder. Herved får klinikeret et vigtigt supplement til smerteundersøgelsens andre elementer, som også kan anvendes til at følge smerteudviklingen

over tid (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009, Danske Fysioterapeuter 2005). Det kan dog være vanskeligt for patienter med slidgigt præcist at beskrive placeringen af smerten og i hvilket væv, den mere specifikt sidder i, grundet dens dybe og diffuse karakter (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009). Den vælges dog som en del af undersøgelsen i dette projekt og i klinikken grundet de værdifulde oplysninger, den kan give.

2.6.2 Kvalitet

Smertens kvalitet kan i forlængelse af ovenstående anvendes til at bestemme, i hvilket væv smerten er lokaliseret, idet forskelligt væv ofte giver anledning til forskellige beskrivelser af smertens kvalitet. Til dette formål er ”McGill Pain Questionnaire” meget anvendt og oversat til dansk og valideret på en dansk normalbefolkning bestående af raske og patienter med reumatoid artrit og fibromyalgi (Melzack 1975, Drewes, Helweg-Larsen et al. 1993, Turk, Melzack 2011). Det kan anvendes til at beskrive smertens placering, kvalitet, mønster og intensitet (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009, Danske Fysioterapeuter 2009a). Styrken ved ”McGill Pain Questionnaire” er, at den er meget alsidig og anvendt til mange typer smerte, mens svagheden/ulempen ved den er, at den tager lang tid at bruge, både for patient og kliniker, samt at nogle af ordene i undergrupperne kan virke overlappende (Danske Fysioterapeuter 2009a). På dette grundlag fravælges den til brug i dette projekt og som en del af en smertemåling i klinikken. Der er senere blevet udviklet et ”short-form McGill Pain Questionnaire” (der dog ikke endnu er oversat til dansk), der nemmere lader sig implementere i klinisk praksis (Melzack 1987). Dette kunne fungere som et supplement til den kliniske undersøgelse for at beskrive smertens kvalitet.

2.6.3 Intensitet

Smertens intensitet og ændringer i intensitet vurderes oftest vha. skalaer. Til dette formål anvendes oftest en ”Verbal Rating Scale” (VRS), en ”Numerisk Rang Skala” (NRS) eller en ”Visual Analog Scale” (VAS). Alle tre skalaer er hurtige og simple at gennemføre, men samtidig også i nogen grad forsimplede, såfremt de står alene eller ikke uddybes til brug til vurdering af smerte i forskellige situationer (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009, Danske Fysioterapeuter 2009a). VAS er formentlig den mest anvendte i forskningsmæssig sammenhæng og den anvendes hyppigt i klinikken (Danske Fysioterapeuter 2009a, McMahon, Koltzenburg 2006). VAS er fundet anvendelig til voksne, men når den anvendes til ældre over 65 år, er det vigtigt at vurdere deres kognitive niveau, idet dette kan influere på brugen af skalaen (Maribo 2005, Stolee, Hillier et al. 2005). VAS er anvendt til vurdering af eksperimentelt induceret smerte (McMahon, Koltzenburg 2006), og reliabiliteten er generelt vurderet som god (Gift 1989). Fordelen ved brugen af VAS er, at den, når den anvendes i en elektronisk udgave kan bruges til at give en kontinuerlig beskrivelse af smerten og smerteændringer over tid, hvilket ikke er muligt med de to andre skalaer (Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen et al. 1997, McMahon, Koltzenburg 2006).

2.6.4 Temporal profil

Smertens temporale profil er væsentlig at bestemme for at kunne vurdere smertens betydning for patienten og dennes hverdag (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009). I den forbindelse kan VAS, VRS og forskellige spørgeskemaer anvendes til at beskrive smerten i løbet af en dag eller med udgangspunkt i bestemte situationer eller tidspunkter (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009). Det er

samtidig væsentligt at kunne beskrive sværhedsgraden af slidgigt i knæet, både diagnostisk, men også i forhold til effektvurdering og ændring over tid (Sundhedsstyrelsen 2007). Til dette formål anbefales internationalt anerkendte og standardiserede spørgeskemaer, som ”Algofunctional Index” (AFI) og ”Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index” (WOMAC), hvoraf WOMAC er klart det mest anvendte (Sundhedsstyrelsen 2007, Bellamy 2002, Lequesne, Maheu 2003). WOMAC er oversat til dansk, er hurtigt at udfylde og beskriver smerte, stivhed og funktionsniveau i forskellige situationer og på forskellige tidspunkter af dagen vha. VRS (Danske Fysioterapeuter 2009b). WOMAC er fundet reliabelt, validt og tilstrækkeligt sensitivt til at detektere ændringer som følge af intervention, herunder indsættelse af total knæalloplastik (Bellamy 2002).

2.6.5 Modulerende faktorer

De modulerende faktorer er delvist integreret i ovenstående beskrivelse af den temporale profil, men der kunne med fordel fokuseres på psykosociale forhold og eksterne faktorer såsom vejret (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009). Sidstnævnte faktorer er af fokusmæssige årsager udeladt i dette projekt. Det kunne dog med fordel anvendes og implementeres i et spørgeskema i klinisk praksis.

2.6.6 Andre tegn

De sekundære tegn, f.eks. somatosensoriske manifestationer (hyperalgesi, allodyni osv.), vurderes kvantitativt gennem de eksperimentelle smerteinduktionsmetoder (Arendt-Nielsen, Mogensen 2009). Derfor indgår de indirekte både i dette projekt og i en anvendelse af metoden i klinisk praksis.

2.7 Ønskværdige egenskaber og kvalitetskrav ved en smerteinduktionsmetode til slidgigt i knæet

Der kan både opstilles nogle distinkte kvalitetskrav og ønskværdige egenskaber ved en smerteinduktionsmetode samtidig med, at der rent klinisk også kan opstilles nogle faktorer med indflydelse på metodens anvendelighed, mulighed for implementering og kliniske relevans.

Beecher har tidligere opsat ti ønskværdige egenskaber ved en eksperimentel smerteinduktionsteknik (Beecher 1959):

Smerteinduktion bør:

1. Blive påført til kropsdele, der udviser minimal neurohistologisk variation mellem individer
2. Give minimal vævsskade
3. Kunne vise en sammenhæng mellem stimulus og smerteintensitet
4. Give information omkring diskriminering mellem stimuli
5. Resultere i gentagelig stimulation med minimal temporal interaktion
6. Kunne blive påført nemt og medføre en distinkt følelse af smerte
7. Tillade en kvantificerbar bestemmelse af smertekvalitet
8. Være sensitiv
9. Vise relation med dosis af analgetika
10. Være anvendelig til både mennesker og dyr

Disse ti punkter er senere blevet reduceret til følgende fire hovedpunkter for, hvad en optimal smerteinduktionsmetode bør indeholde (Graven-Nielsen, Sergerdahl et al. 2010):

1. Kunne fremkalde en nøjagtig oplevelse af smerte medførende minimal vævsskade
2. Kunne vise en relation mellem stimulationsintensitet og intensitet af smerten
3. Have en pålidelig inter- og intratesterreliabilitet
4. Kunne excitere nociceptorer uden at excitere andre receptorer

Ser man nærmere på det kliniske perspektiv er der ligeledes nogle faktorer, der bør tages højde for i forhold til anvendelsen af en smerteinduktionsteknik, i dette tilfælde i forhold til patienter med slidgigt i knæet. Disse kan kategoriseres under to overordnede begreber, nemlig anvendelighed og mulighed for implementering.

Først og fremmest bør den pågældende smerteinduktionsmetodes anvendelighed til målgruppen vurderes. Det er væsentligt, at de smertemekanismer, der er karakteristisk for slidgigt i knæet også kan evalueres gennem den applicerede metode. De forskellige smerteinduktionsmetoders anvendelighed vil blive gennemgået i næste afsnit. Derudover vil smerteinduktionsmetodens omfang og udformning kunne have en indflydelse på dens anvendelighed i forhold til patienter med slidgigt i knæet. I forlængelse af dette er det også væsentligt, hvorvidt metoden er invasiv eller ej, idet det både for patient og operatør kan have indflydelse på metodens anvendelighed (og mulighed for implementering).

Det er desuden vigtigt at vurdere de enkelte metoders mulighed for implementering i klinisk praksis. Her er der en række faktorer, der har indflydelse. For at smerteinduktionsmetoden skal kunne tages i brug, er prisen på anskaffelsen og brugen af udstyret væsentligt. Desuden har apparatets fysiske størrelse en indflydelse, idet det ellers kan være svært at integrere på sygehuse og klinikker, hvor pladsen er begrænset. Dernæst har også de krav anvendelsen af metoden stiller til brugeren og dennes tekniske kompetencer en indvirkning på muligheden for implementering. Såfremt brugen af smerteinduktionsmetoden kræver en udførlig og avanceret oplæring og teoretisk indsigt, vil man risikere, at brugen af metoden ville reduceres til kun at anvendes af få specialister, hvormed muligheden for implementering i klinisk praksis til denne omfattende gruppe af patienter ville være besværliggjort i væsentlig grad. Den tidsmæssige udstrækning af smertevurderingsmetoden har også en indflydelse, da en samlet undersøgelse af en patient med slidgigt i knæet varer mellem 30-60min., hvorfor en ønskværdig varighed af en smerteinduktionsmetode i tillæg til de andre delundersøgelser af patienten kunne være 5-10min.

2.8 Eksisterende kvantitative smerteinduktionsmetoder ved slidgigt i knæet

Med udgangspunkt i ovenstående formål, ønskværdige egenskaber og kvalitetskrav til målemetoden er det således nu muligt at analysere og vurdere de eksisterende kvantitative smerteinduktionsmetoder til slidgigt i knæet. Formålet med denne vurdering og analyse er at finde frem til fordele og ulemper ved de forskellige smerteinduktionsmetoder i forhold til smertemåling hos patientgruppen.

De eksisterende eksperimentelle smerteinduktionsmetoder kan opdeles i endogene og eksogene metoder. Førstnævnte implicerer indefrakommende stimuli, såsom gentagne excentriske

muskelaktiveringer og iskæmi, mens sidstnævnte indeholder stimuli udefra i form af varme/kulde, injektion af hypertont saltvand, capsaicin, algogene substanser, elektrisk stimulation, trykalgometri og cuff-alkometri (Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2008).

Smerteinduktionsmetoderne kan desuden for at skabe overblik inddeles efter deres modalitet, dvs. hvilken stimulationsteknik, der anvendes. Her findes fem overordnede kategorier, som vil danne udgangspunkt for nedenstående vurdering og analyse, nemlig elektrisk, mekanisk, termal, iskæmisk og kemisk smertestimulation (Graven-Nielsen 2006, Graven-Nielsen, Sergerdahl et al. 2010). Da omdrejningspunktet er slidgigt i knæet vil fokus være på metoder, der som udgangspunkt kan anvendes til at vurdere smertemekanismer med relation hertil.

2.8.1 Elektrisk smertestimulation

Elektrisk stimulation er en meget anvendt teknik til induktion af smerte, og den har blandt andet været anvendt intramuskulært til at undersøge sensitiviteten af musklerne og smerte (Graven-Nielsen 2006, Arendt-Nielsen 2009, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2008). Fordelen ved teknikken er, at den giver mulighed for at kontrollere stimulationen stringent, idet man kan tænde og slukke for smerten (Graven-Nielsen 2006, Arendt-Nielsen 2009, Graven-Nielsen, Sergerdahl et al. 2010). Det er ikke en fysiologisk teknik, da den depolariserer nervefibrene direkte og derved ikke rammer via receptorerne. Da tykke myeliniserede ikke-nociceptive afferente fibre bliver aktiverede ved lavere intensitet end umyeliniserede fibre, er metoden ikke specifikt nociceptiv (Graven-Nielsen 2006, Graven-Nielsen, Sergerdahl et al. 2010, Gasser 1935, Iggo 1978). Derved er det umuligt at fremkalde smerte uden påvirkning fra ikke smerteførende afferente fibre (Graven-Nielsen 2006, Arendt-Nielsen 2009, Graven-Nielsen, Sergerdahl et al. 2010). Teknikken kan anvendes til at afdække lokaliseret muskelsmerte, refereret smerte, hyperalgesi og temporal summation (Graven-Nielsen 2006).

2.8.2 Kemisk smertestimulation

Denne smertestimulation, herunder muskelsmertestimulation, kan foregå ved eksogene modaliteter. Det karakteristiske for metoderne er skabelsen af tonisk smerte (Graven-Nielsen 2006, Arendt-Nielsen 2009, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2008).

2.8.2.1 Injektion af hypertont saltvand

Denne metode er anvendt i stor grad til at karakterisere de sensoriske og motoriske aspekter involveret i muskelsmerte, da kvaliteten af den smerte, der fremkommer, er sammenlignelig med akut klinisk muskelsmerte (Graven-Nielsen 2006, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2008, Feinsten, Langton et al. 1954, Kellgren 1938, Svensson, Arendt-Nielsen et al. 1995). Smerten er karakteriseret ved at være dyb, diffus, intens og ubehagelig, der stiger de første 40 sek. og vedvarer i 3-4 min., med mindre den vedligeholdes, f.eks. med en computerstyret udgave (Graven-Nielsen 2006, Arendt-Nielsen 2009, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen et al. 1997). Metoden kan karakteriseres ved uspecifik excitation af nociceptorerne, idet den ikke aktiverer en bestemt type nociceptorer (Graven-Nielsen 2006). Dette betyder samtidig, at andre nociceptorer aktiveres ved brug af hypertont saltvand sammenlignet med f.eks. termal smertestimulation (Graven-Nielsen 2006). Teknikken kan anvendes til at afdække lokaliseret muskelsmerte, refereret smerte, spatial summation og til dels hyperalgesi og temporal summation (Graven-Nielsen 2006).

2.8.3 Iskæmisk smertestimulation

Ofte er det nødvendigt at anvende iskæmi, når man ønsker at anvende kroppens egne bestanddele til at generere smerte, der er tilstrækkelig til eksperimentel smertemåling. Typisk dannes iskæmi ved at en blodtryksmanchet på overarmen blæses op, der ofte suppleres med muskelkontraktioner i armen. Mekanismerne involverede i iskæmi er endnu ikke fuldstændig beskrevet, men det medfører dybe smerter med moderat til høj smerteintensitet (Graven-Nielsen 2006, Arendt-Nielsen 2009). Teknikken kan bl.a. anvendes til at afdække DNIC. Dette kan ske ved at undersøge tryksmertetærskler før, under og efter applicering af et konstant tryk på overarmen vha. en oppustelig manchet, medførende smerte (Graven-Nielsen 2006).

2.8.4 Mekanisk smertestimulation

Mekanisk smertestimulation kan ikke appliceres selektivt, idet andre mekanoreceptorer altid vil aktiveres samtidig med nociceptorerne, men metoden er velegnet til at vurdere receptor-sensitivisering, idet modaliteten er naturlig og aktiverer de relevante receptorer direkte og som følge af dette involverer deres transduktions-mekanisme (Graven-Nielsen 2006, Arendt-Nielsen 2009, Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2008)(Arendt-Nielsen, Mogensen 2009).

2.8.4.1 Trykalgometri

Trykalgometri kan sidestilles med palpation, der anvendes til at undersøge muskuloskeletal væv for smerte og ømhed, hvorfor metoden kan relateres til klinisk praksis (Arendt-Nielsen 2009). Typisk øges trykket langsomt med en probe på 1 cm² med ensartet hastighed, indtil forsøgdeltageren stopper forsøget (Arendt-Nielsen 2009, Jespersen, Dreyer et al. 2007). Brugen af trykalgometri til måling af smertedetektionstærskler og smertetolerancetærskler er fundet anvendelig til at undersøge smertereaktioner hos patienter med slidgigt i knæet med og uden sensitivisering (Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002a). Manuelt håndholdt trykalgometri er den mest anvendte mekaniske smertestimulationsmodalitet (Graven-Nielsen 2006). Metoden er dog trods en acceptabel intratester-reliabilitet påvirket af lav intertesterreliabilitet og mange usikre faktorer (Antonaci, Sand et al. 1998, Fischer 1988), hvorfor computer-kontrolleret trykalgometri er et godt alternativ (Arendt-Nielsen 2009, Jespersen, Dreyer et al. 2007, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002b). Her kan tryk, hastighed osv. automatiseres ud fra prædefinerede indstillinger, hvorved noget af variationen og usikkerheden ved den håndholdte metode kan elimineres (Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002b). Teknikken kan anvendes til at afdække hyperalgesi, temporal summation og spatial summation (Graven-Nielsen 2006).

2.8.4.2 Cuff-almometri

En tredje metode til mekanisk smertestimulation er cuff-almometri. Her induceres smerten gennem en oppustelig manchet placeret om en af ekstremiteterne. Denne metode muliggør at undersøge et større område af vævet sammenlignet med det forholdsvis begrænsede areal som det håndholdte og det computer-kontrollerede trykalgometer kan appliceres over (Graven-Nielsen 2006, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002a, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2001). Et tidligere studie har derudover indikeret, at cuff-almometeret primært vurderer sensitiviteten i muskler og andet dybtliggende væv, hvilket derfor gør metoden anvendelig i forhold til OA i knæet (Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002b). Samtidig er cuff-almometri fundet anvendelig til at bestemme

smertedetektions- og smertetolerancetærskel vha. VAS og registrering af tryk i manchetten (Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002b, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2001). Cuff-almometri vurderes i den forbindelse at være brugbar til at undersøge smertesensitivitet vha. stimulus-respons gennem tryk-smerte og tid-smerte funktioner (Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002b, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2001, Polianskis 2002). Teknikken kan anvendes til at afdække hyperalgesi, temporal summation og spatial summation (Graven-Nielsen 2006, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002b).

2.9 Vurdering og valg af smerteinduktionsmetode

Elektrisk stimulation vurderes at være mindre brugbar i klinisk praksis, da nogle patienter vil opfatte det som grænseoverskridende at blive stimuleret elektronisk og derfor ikke ønsker at få udført undersøgelsen.

Indsprøjtning af hypertont saltvand kan ikke udføres af alle fagpersoner, hvilket besværliggør anvendelsen og implementeringen. Desuden vil nogle patienter muligvis være nervøse for at skulle have indsprøjtet noget.

Anvendelse og implementering af iskæmi som smerteinduktionsmetode vurderes at have de bedste muligheder ud af de hidtil præsenterede. Dog vil muskelkontraktionerne være vanskelige at kontrollere og standardisere, både hvad angår kraft, tid og muskelaktivering. Desuden giver iskæmi ikke mulighed for at teste så mange smertemekanismer, hvorfor den skal kombineres med andre modaliteter, såfremt den skal anvendes og implementeres.

Anvendelse og implementering af det håndholdte trykalmometer i klinikken er muligt og forholdsvis billig, men lav intertesterreliabilitet og vanskeligheder ved at opretholde en konstant trykrate er dog parametre, der medfører, at brugen af et håndholdt trykalmometer er behæftet med en vis usikkerhed (Antonaci, Sand et al. 1998, Fischer 1988). Den computer-kontrollede metode kan i højere grad omgå nogle af disse problematikker, men her kan implementeringen blive besværliggjort af pris og til dels størrelse og behov for oplæring i korrekt udførelse og placering af ben i forhold til probe.

Cuffalmometri anses, som udgangspunkt, for at være den bedste eksisterende modalitet i undersøgelsen af patienter med slidgigt i knæet. Anvendelse og implementering af cuff-almometri som en del af en multimodal smerteundersøgelse vurderes at være god grundet apparatets begrænsede størrelse og tidsudstrækning af undersøgelsen samt dens non-invasive princip.

I den forbindelse vurderes VAS at være anvendelig til målgruppen og til beskrivelsen af smertens intensitet ved brug af cuff-almometri. Samtidig kan VAS i kombination med cuff-almometri anvendes til at bestemme pain detection/pressure threshold og pain tolerance threshold, hvilket er relevant i forhold til patienter med slidgigt i knæet (Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002a, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002b, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2001). Pain detection/pressure threshold svarer til den laveste påvirkning, det enkelte individ oplever som værende smertefuldt, mens pain tolerance threshold svarer til det smerteniveau, den enkelte maksimalt kan tolerere (Arendt-Nielsen 2009, Gracely 2006, McMahon, Koltzenburg 2006). Netop på grund af tærsklernes individuelle karakter er de anvendelige til beskrivelse af den enkeltes

smerteoplevelse og i den forbindelse til beskrivelse, diagnosticering og effektvurdering (Arendt-Nielsen 2009).

Samtidig vurderes en kombination af WOMAC og VAS i forskellige situationer og på forskellige tidspunkter at være anvendelig i dette projekt samt anvendelig og mulig at implementere som målemetode i klinisk praksis.

Med udgangspunkt i ovenstående analyse og vurdering af de eksisterende kvantitative smerteinduktionsmetoder er mekanisk smertestimulering vha. cuff-algometri eller tryk-algometri udvalgt som de metoder, der har størst potentiale for anvendelse og implementering i klinisk praksis, samtidig med at det er de metoder, der i størst udstrækning lever op til de opstillede kvalitetskrav samt afdækker smertemekanismer, der er relevante i forhold til patienter med slidgigt i knæet. Som beskrevet er metoderne allerede anvendt i eksperimentel smerteforskning, bl.a. på patienter med fibromyalgi og slidgigt, men de er endnu ikke implementeret i klinikken (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010, Jespersen, Dreyer et al. 2007). Før dette kan ske, er det dog nødvendigt at afprøve udstyret på relevante patientgrupper, herunder patienter med slidgigt i knæet, samt at udvikle en protokol, der kan anvendes til formålet. Herved kan metoderne på længere sigt på standardiseret vis anvendes som en del af en multimodal undersøgelse og vurdering af patientgruppen i klinisk sammenhæng.

3. Problemformulering

I nedenstående kapitel præsenteres problemformuleringen med udgangspunkt i den initierende problemformulering samt problemanalysen.

Ved at kombinere principperne og vurderingerne beskrevet i problemanalysen vil problemformuleringen for dette projekt således kunne ekspliciteres som værende:

Kan der udvikles en kvantitativ målemetode til evaluering af smertemekanismer herunder sensoriske manifestationer som supplement til den kliniske smertevurdering hos patienter med slidgigt i knæet?

For at svare på problemformuleringen er forsøgets formål at beskrive og sammenligne forsøgsdeltagerne ud fra eksperimentelle smertemålinger foretaget med tryk-algometri og cuff-algometri. Sammenligningen vil kaste lys over, hvilke anvendelsesmuligheder de to målemetoder kan bidrage med i smertevurderingen af patienter med slidgigt i knæet. Derved kan der ud fra resultaterne udvikles en protokol, der kan anvendes i den kliniske praksis. Dette kan være medvirkende til at forbedre diagnosticeringen, medføre en bedre måling af behandlingseffekten for patienter med slidgigt i knæet samt en effektivisering af det præ- og postoperative behandlingsforløb for disse patienter.

4. Materiale

I dette kapitel vil der redegøres for population, inklusions- og eksklusionskriterierne, etiske overvejelser samt risici ved deltagelse i forsøget.

4.1 Population

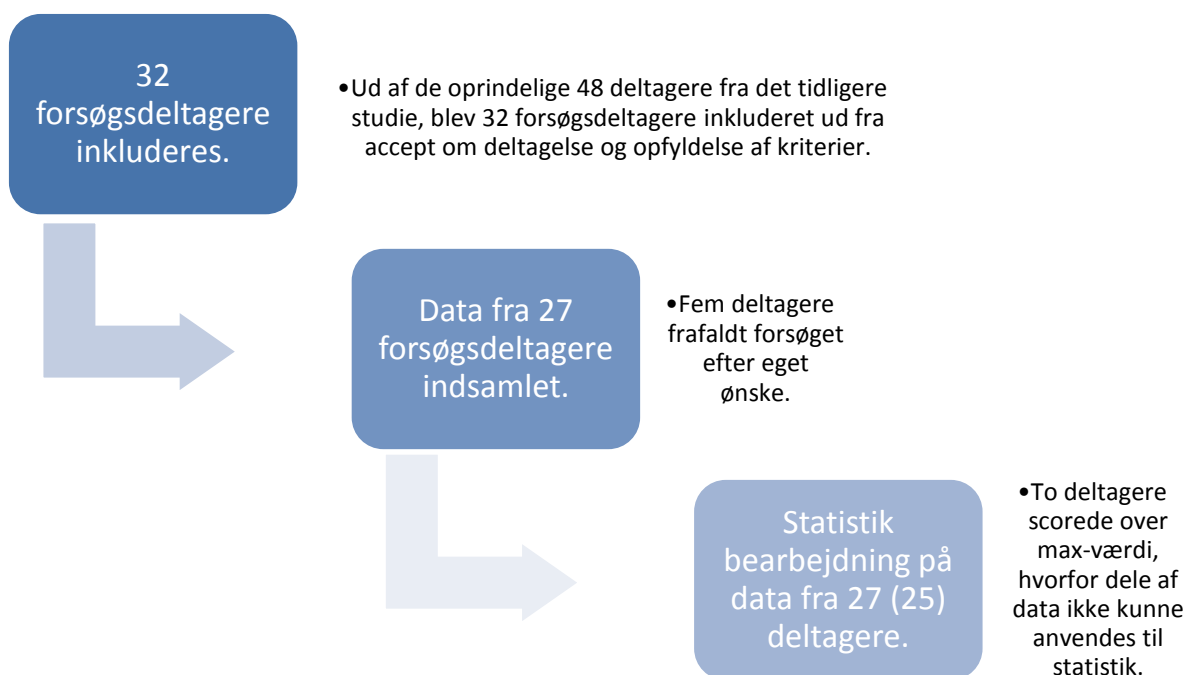
Forsøgdeltagerne til dette projekt er hentet fra studiet ”Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis.” (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010) Af de 48 patienter som tidligere har deltaget, accepterede 32 forsøgsdeltagere at blive inkluderet i forsøget, én kunne ikke inkluderes, da vedkommende ikke levede op til de opstillede inklusions- og eksklusionskriterier (se næste afsnit 4.2). Undervejs frafaldt fem forsøgsdeltagere efter eget ønske, hvilket resulterede i dataindsamling på i alt 27 forsøgsdeltagere. Indledningsvis blev de 27 forsøgsdeltagere inddelt efter om de havde fået indsat TKA eller ikke. Efterfølgende blev forsøgsdeltagerne med indsat TKA inddelt i to grupper efter angivelse af maksimal smerte indenfor 24 timer. Således endte det ud med tre grupper. En gruppe uden indsat TKA (Non OP, N=9), en gruppe med indsat TKA og smerte indenfor 24 timer (OP pain, N=8) og slutteligt en gruppe med indsat TKA og ingen smerte indenfor 24 timer (OP no pain, N=10). I forsøget med det håndholdte tryk-almometer overskred en af forsøgsdeltagerne i Non OP gruppen, tryk-almometerets kapacitet, hvorfor disse data ikke kunne anvendes til statistik. Yderligere kunne dele af data fra cuff-almometeret hos en af forsøgsdeltagerne i OP no pain gruppen ikke anvendes, da disse ligeledes overskred apparatets kapacitet (se Figur 1).

4.1.1 Demografiske data

Tabel 1 viser demografiske data for forsøgsdeltagerne i projektet.

	OP pain (n=8)	OP no pain (n=10)	Non OP (n=9)
Alder (år ± SD)	67,1±5,5	65,6±7,1	63,3±9,5
Køn (kvinder/mænd)	4/4	3/7	0/9
Vægt (kg ± SD)	93,8±15,8	86,7±16,3	86,8±17,5
Højde (cm ± SD)	169,4±8,3	173,2±7,6	178,9±6,0
Afficeret knæ (unilateral/bilateral)	6/2	8/2	6/3
Smertevareghed (måneder ± SD)	128,5±113,3	61,9±65,9	103,1±139,2
Smerte før OP (måneder ± SD)	97,5±116,0	58,2±64,7	-----
Max smerte sidste 24 timer (VAS ± SD)	3,6±2,5	0±0	3,6±3,1
WOMAC total (Score ± SD)	28,3±19,9	4,2±6,8	35,7±23,4
Forsøget livskvalitet efter OP (ja/nej)	6/2	10/0	-----

Tabel 1: Oversigt af forsøgsdeltagernes demografiske data



Figur 1: Flowchart for dropouts i projektet.

4.2 Inklusions- og eksklusionskriterier

Da forsøgsdeltagerne til dette projekt er hentet fra et tidligere studie (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010) opstilles der følgende inklusionskriterier:

- Forsøgsdeltageren har gennemført det tidligere forsøg
- Forsøgsdeltager kan give relevant og adækvat, informeret samtykke

Som eksklusionskriterier opstilles følgende:

- Forsøgsdeltageren må ikke have udviklet psykisk(e) lidelse(r), demens, depression eller lignende, som kan umuliggøre forståelsen/gennemførelsen af forsøget
- Forsøgsdeltageren må ikke have udviklet andre neurologisk(e) lidelse(r) der kan have indflydelse på smerteudvikling eller smerteopfattelsen, hvilket vil påvirke resultatet af undersøgelsen. Hermed menes lidelser som for eksempel neuropati, sklerose eller lignende
- Grundet omkostninger til tolk er forsøgsdeltageren nødt til at kunne læse og forstå dansk

4.3 Ethiske overvejelser

Forsøgsdeltagerne vil ikke blive ydet økonomisk støtte for deltagelse i forsøget. Forsøgsdeltagerne vil dog få refunderet eventuelle kørselsudgifter som kompensation for deltagelse. Det må dog forventes at forsøgsdeltagerne, grundet deres diagnosticering af slidgigt i knæet, vil have en personlig interesse for deltagelse i forsøget for at få nærmere kendskab til deres lidelse. Det vurderes, at ulemperne ved deltagelse i forsøget er små sammenlignet med den viden, som kan opnås ved udførelse af forsøget. Dette da den opnåede viden kan bidrage til udvikling af en

smertemålingsmetode, der kan indgå som en del af undersøgelsen og diagnosticeringen af patienter med slidgigt. Ligeledes vil den opnåede viden kunne bidrage til at belyse eventuelle smerteforskelle mellem patienter med TKA og patienter uden TKA.

Alle metoder er tidligere godkendt af ”Den Videnskabetiske komité for Region Nordjylland”, sagsnummer N-2010050, samt Lægemedelstyrelsen. Oplysningerne vedrørende forsøgsparticipanterne beskyttes efter ”Lov om behandling af personoplysninger” (LOV nr. 429 af 31/05/2000) og ”Lov om patienters retsstilling” (LOV nr. 482 af 01/07/1998).

4.4 Risici

Metoderne anvendt i dette forsøg er alle testet og undersøgt gennem tidligere studier (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002a, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002b, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2001). Forsøgsparticipanterne vil under forsøget udsættes for smerte, der vil opfattes forskelligt af den individuelle, dog vil smertepåvirkningen aldrig overskride den individuelle forsøgsparticipants maksimale smertegrænse. Forsøgsparticipanterne kan til enhver tid afbryde forsøget, såfremt smerterne bliver for voldsomme. Ligeledes er smerterne forbigående og vil ikke være af permanent grad. For nogle af forsøgsparticipanterne vil der kunne opleves ubehag efter forsøgenes afslutning, men det vurderes, at disse vil aftage gradvist over tid. Såfremt dette ikke er tilfældet, henvises forsøgsparticipanterne til egen læge.

4.5 Tidsplan

Nedenstående tabel er en oversigt over projektets forløb med deadlines for relevante milepæle i projektet.

Dato	Formål
24.01.2011 – 31.01.2011	Projektbeskrivelse
01.02.2011 – 30.03.2011	Dataindsamling
10.02.2011 – 25.02.2011	Litteratursøgning
28.02.2011 – 14.03.2011	Udarbejdning af protokol
31.03.2011 – 27.05.2011	Databearbejdning
18.04.2011 – 05.06.2011	Udarbejdning af rapport
06.06.2011	Aflevering af rapport

Tabel 2: Oversigt over projektets milepæle.

5. Metode

I følgende afsnit gives en gennemgang af design, litteratursøgning, forsøgsopstilling, databehandling, metodiske overvejelser samt statistik. For en uddybning af kapitlets indhold henvises til forsøgsprotokollen (bilag 1).

5.1 Design

Projektet er et deskriptivt, komparativt studie med i alt 27 forsøgsparticipanter inddelt i tre grupper (OP pain, OP no pain og Non OP). Der er i forbindelse med projektets gennemførelse udarbejdet en forsøgsprotokol (se bilag 1). Protokollen indeholder bla. en detaljeret gennemgang af undersøgelsens udførelse.

5.2 Litteratursøgning

Der er til dette projekt gennemført en systematisk litteratursøgning ud fra ”Den gode opgave” og ”Klinisk Forskningsmetode” (Rienecker et al. 2005; Jørgensen, Christensen & Kampmann 2007). Dette for at finde frem til og afdække tilgængelig litteratur indenfor problemområdet. Der blev søgt litteratur i de nationale og internationale databaser Pubmed, Primo, Web of Science samt bibliotek.dk

Der er i litteratursøgningen både anvendt emneordssøgning samt fritekstsøgning. Ligeledes er der gennem de fundne artiklers referencer anvendt kædesøgning. For uddybelse af litteratursøgning henvises til bilag 2.

5.3 Præsentation af anvendte teknologier

Et håndholdt tryk-almometer, med en 1cm² cirkulær probe med en polstret kontaktflade og dertilhørende stopknap, anvendes i forsøget til måling af PPT (*Algometer Type II, Somedic AB, Sverige*). Almometeret har et maksimalt tryk på 2000kPa, en præcision på ±3% og trykket appliceres med en trykrate på 30kPa/s idet dette blev anvendt i det præoperative studie (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010) (se datablad, bilag 7).

Det computerstyrede tryk-almometer, som anvendes til måling af temporal summation i dette projekt, er udviklet på Aalborg Universitet (*JNI Biomedical, Aalborg Universitet, Danmark*). Almometeret er udstyret med en 1cm² cirkulær aluminiumsprobe med en polstret kontaktflade. Trykstimulationen er feedback kontrolleret ved hjælp af optagelser af den aktuelle kraft. Stimulationerne består af 10 tryk med ét sekunds varighed og ét sekunds interval, med 0,1 kilogram tryk mellem hvert tryk (for at sikre samme stimulationspunkt), hvilket et tidligere studie har vist ikke er smertefuldt (Nie, Arendt-Nielsen et al. 2005). Data opsamles i programmet ”*Algopain9*”, der er udviklet i Labview (*Aalborg Universitet, Danmark*).

Et pneumatisk cuff-almometer anvendes til måling af DNIC, PDT, PTT og temporal summation (*Aalborg Universitet, Danmark*). Den anvendte kompressor (*JUN-AIR International A/S, Nørresundby, Danmark*) bliver forbundet til en elektronisk pneumatisk konverter (*ITV2030, SMC Corp., Tokyo, Japan*) og bliver kontrolleret af en computer gennem et datamodtagerkort (*PCI 6024E, National Instrument, Austin, Texas, USA*). Til at kalibrere systemet anvendes et standard trykkalibreringsudstyr (*ALMEMO 2290-3, AMR GmbH, Holzkirchen, Tyskland*). Den maksimale

trykgrænse er sat til 100kPa. Data opsamles i programmet ”MCP_pku”, der er udviklet i Labview (Aalborg Universitet, Danmark).

5.4 Forsøgets gennemførelse

Følgende er en overordnet beskrivelse af forsøgets opstilling og gennemførelse. For uddybende forklaring henvises til forsøgsprotokol (bilag 1).

Ordforklaring:

Betegnelse (forkortelse)	Forklaring
Pain Pressure Threshold (PPT)	Angiver ved hvilket tryk forsøgsparticipanten føler smerte. Anvendes i tryk-algometrien
Pain Detection Threshold (PDT)	Angiver ved hvilket tryk forsøgsparticipanten føler smerte. Anvendes i cuff-algometrien
Pain Tolerance Threshold (PTT)	Angiver det maksimale tryk som forsøgsparticipanten kan holde til. Anvendes i cuff-algometrien
Pain Tolerance Level (PTL)	Angiver VAS-værdien ved det maksimale tryk, som forsøgsparticipanten vil være med til. Anvendes i cuff-algometrien
Visual Analog Scale (VAS)	Redskab til vurdering af smerteintensitet. Smerte angives mellem 0-10, hvor 0 angiver ingen smerte og 10 er den værste smerte, man kan forestille sig
Temporal summation (TS)	Gentagne stimuli over tid, som frembringer smerte/mere smerte end første stimuli
Spatial summation (SS)	Tryk-påvirkning over et større område frembringer mere smerte
Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC)	Smertestimuli fra et sted i kroppen, undertrykker smertestimuli andet sted i kroppen
Peripatellar	De otte tryksteder omkring knæet som anvendes i måling af PPT
Musculus tibialis anterior (TA)	Musklen forløber i underbenet og anvendes som referencepunkt for PPT i tryk-algometri
Musculus ekstensor carpi radialis longus (underarm)	En muskel i underarmen som anvendes som referencepunkt for PPT i tryk-algometri

Tabel 3: Ordforklaring inklusiv betegnelse og forkortelse.

Forsøget er opbygget i tre dele. Første del omhandler indsamling af smertekarakteristika samt funktionsbeskrivelser. Anden del omhandler undersøgelse af PPT og DNIC med håndholdt algometer samt måling af TS med computerstyret algometer. Tredje del omhandler måling af PDT, PTL, PTT, max. VAS samt TS med cuffmanchet.

5.4.1 Første del: Populationskarakteristika

Der spørges ind til forsøgsdeltagerens smerter. De værste smerter de sidste 24 timer (VAS_max), de mindste smerter de sidste 24 timer (VAS_min), i hvile (VAS_hvile), om natten (VAS_nat), efter 30 min. fysisk aktivitet (VAS_fysisk) og ved 50m gang (VAS_gang). Samtidig spørges der ind til smerten før og efter en eventuel operation samt livskvalitetsforbedring som følge af operation og forsøgsdeltageren bedes at udfylde en smertetegning over dennes smerter. Slutteligt udfyldes WOMAC-skemaet omkring forsøgsdeltagerens smerter, stivhed i knæet og funktionsniveau i dagligdagen (bilag 3).

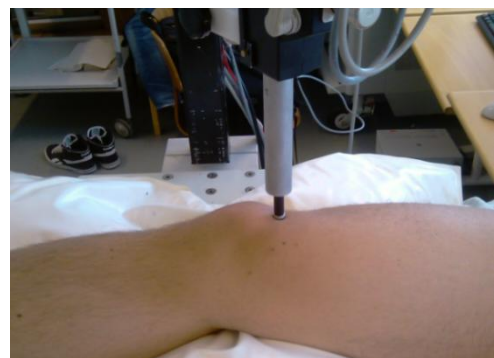
5.4.2 Anden del: Tryk-almometri

Forsøgsdeltageren ligger afslappet på briksen og udstyres med en stopknap til det håndholdte algometer (se Billede 1). Forsøgsdeltageren instrueres i, at når trykket, påført med det håndholdte algometer, går fra at være et tryk, til at være en smerte skal forsøgsdeltageren trykke på stopknappen, hvorefter værdien aflæses og nedskrives. Alle forsøgdeltagere får et prøveforsøg, for at sikre forståelsen af forsøget. Der foretages trykmåling otte steder omkring knæet (de peripatellare punkter), på TA samt på underben. Dette gøres på begge ben og af to gange. Resultaterne skrives ind i CRF og skrives senere ind på PC (bilag 3).



Billede 1: Viser det håndholdte tryk-almometer inklusiv stopknap.

Til måling af TS med computerstyret algometer, udregnes det af de otte peripatellare punkter, på begge ben, med den laveste PPT og dette anvendes til måling af TS. Derudover anvendes TA som referencepunkt til måling af TS. Forsøgsdeltageren placeres således at det computerstyrede algometer rammer lige ned på det udvalgte punkt (Billede 2), hvorefter der findes frem til det tryk som frembringer smerte (da det computerstyrede algometer måler i kilo frem for kPa). Forsøgsdeltageren instrueres i at angive sin smerte på en elektronisk VAS-måler (200Hz sample rate) undervejs. Efter forsøget udtrækkes gennemsnits VAS for intervallet mellem hver stimuli, ved hjælp af script i Matlab (R2011a). Der testes to gange på samme punkt og efterfølgende flyttes til TA og der gennemføres yderligere to gange TS på dette punkt.



Billede 2: Viser placering af computerstyret algometer.

Efterfølgende monteres en lille cuff-manchet (enkeltkamret, 7,5cm bred cuff (VBM Medizintechnik, Tyskland)) på forsøgsdeltagerens venstre arm tre cm. proksimalt for fossa cubiti (se Billede 3). Dette for at undersøge indflydelsen af DNIC på PPT af de peripatellare punkter, TA og underarmen. Cuff-manchetten pumpes op til et tryk på 36 kp og forsøgsdeltageren spørges om dennes vurdering af VAS. Der ønskes en VAS på 4 ved begyndelsen af forsøget, såfremt VAS er over 4 justeres trykket.

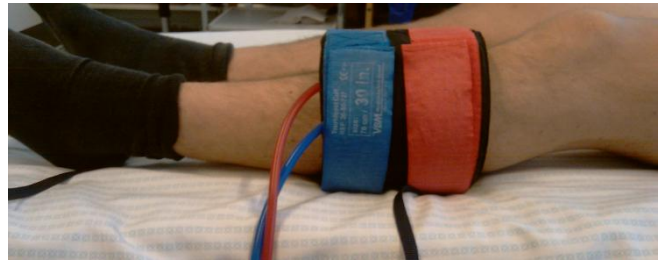


Billede 3: Viser placering af den lille cuff-manchet under HNCS.

Såfremt VAS er under 4 bliver forsøgsdeltageren bedt om at knytte hånden 10 gange eller mere, indtil VAS 4 opnås. Herefter foretages målingerne for de 8 peripatellare punkter samt TA og underarm. Efterfølgende fjernes cuff-manchetten og forsøgsdeltageren får lov til at hvile indtil 5 min. efter den toniske smerte i venstre arm er forsvundet. Herefter foretages målingerne for peripatellar, TA og underarm igen. Resultaterne skrives ind i CRF og skrives senere ind på PC (bilag 3).

5.4.3 Tredje del: Cuff-algometri

Forsøgsdeltageren ligger afslappet på briksen og cuff-manchetten (dobbeltkamret, 13cm bred (VBM Medizintechnik, Tyskland)) placeres på underbenet, således at midten af manchetten svarer til den mest kødfulde del af underbenet, det vil sige den mest prominente del af muskelbuen (se Billede 4) (Jespersen, Dreyer et al. 2007, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002a, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002b, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2001).



Billede 4: Viser placeringen af Cuff-manchetten under Cuff-algometri forsøget.

Forsøgsdeltageren udstyres med en elektronisk VAS-måler (sample rate på 10Hz) samt en stopknap. Efterfølgende informeres forsøgsdeltageren om undersøgelsesdelens forløb, herunder at denne løbende skal angive sin opfattelse af VAS på den elektroniske måler. Derudover instrueres forsøgsdeltageren i at trykke på stopknappen, når trykket i cuff-manchetten opnår et tryk, som forsøgsdeltageren ikke kan holde til længere.

Der foretages to målinger både i det proksimale, distale samt begge kamre for begge ben. PDT, PTL, PTT samt filnavn skrives ind i CRF og data gemmes som fil (bilag 3). Efterfølgende måles TS for hhv. lav stimulationsintensitet (et gennemsnit af PDT og PTT) og høj stimulationsintensitet (75% af differencen mellem PDT og PTT, adderet til PDT). Efterfølgende udtrækkes sidste VAS-score, inden næste cuff-stimulation starter. Også dette udføres to gange på hvert ben.

5.5 Pilotforsøg

Der blev inden dataindsamlingens start udført et pilotforsøg med det formål af gennemprøve og teste ovenfor beskrevne fremgangsmåde og dataindsamling, således at forsøget er til mindst gene for forsøgsdeltagerne og at eventuelle problemstillinger belyses inden start på dataindsamling. Ligeledes har pilotforsøget til formål at træne undersøger og øge intratester-reliabiliteten, således at fremgangsmåden bliver så ensartet og standardiseret som muligt. Desuden er pilotforsøgets formål at finde frem til eventuelle bias inden dataindsamlingen påbegyndes.

5.6 Metodiske overvejelser

Som det kan ses i afsnit 5.4.2 er der valgt otte steder omkring knæet til måling med trykalgometer. Dette skyldes at der fra projektmedlemmernes side var et ønske om at indsamle et repræsentativt udsnit af knæet, idet der er individuelle forskelle mellem forsøgsdeltagerne imellem samt lavere smertetærskel forskellige steder på knæet.

Ligeledes grundet de individuelle forskelle er det valgt at benytte et gennemsnit af de otte peripatellare punkter. Dette som en standardisering af forsøget, da der ikke er en uniform distribution af PPT på de otte steder i knæregionen. Det er samtidig valgt at tage to målinger af alle punkter og derefter udregne et gennemsnit. Baggrunden for dette er en lav intratesterreliabilitet med det håndholdte algometer samt individuelle forskelle hos forsøgsparticipanterne, der imødekommes ved at tage et gennemsnit af to målinger. Optimalt ville tre målinger have været bedre, men af hensyn til forsøgsparticipanterne blev det bestemt at forsøgets varighed ikke måtte overskride 2½ time, hvorfor det ikke var muligt tidsmæssigt at foretage tre målinger af alle punkter.

Forsøget blev under dataindsamlingen udvidet til også at inkludere høj stimulationsintensitet under cuff-almometri. Dette da der under de første forsøg blev fundet frem til, at der hos nogle af forsøgsparticipanterne var opnået en meget lav TS ved lav stimulationsintensitet. Det blev derfor valgt at udføre høj stimulationsintensitet på de sidste forsøgsparticipantere for at undersøge, om dette ville resultere i en større TS.

Det er i forsøget valgt at placere cuff-manchetten på den mest prominente del af muskelbugen på underbenet. Dette grundet overvejelser om at fast placering (for eksempel 10cm fra tuberositas tibia) vil resultere i en forskel i antal og type af nervefibre som aktiveres under tryk. Grundet forskellen i højden hos forsøgsparticipanterne og derved også i længden af underben, vil en fastsat afstand i forhold til for eksempel tuberositas tibia, resultere i at cuff-manchetten hos nogle forsøgsparticipantere vil blive placeret udelukkende ud for muskelfibre, mens den ved andre vil blive placeret således at nervefibre fra f.eks. achillessenen vil blive påvirket.

Slutteligt blev det under pilotforsøget klart, at instruktionen af forsøgsparticipanteren omkring overgangen fra tryk til smerte, var meget vigtig. Dette da forsøgsparticipanteren i et forsøg på at gøre det så godt som muligt, ventede med at trykke på stopknappen ved det håndholdte algometer. Det blev derfor gjort klart for forsøgsparticipanteren at formålet med projektet ikke var at kunne udholde smerte så godt som muligt, men at det vigtigste var hvornår smerterne opstod.

5.7 Databehandling

Dataene bliver kodet med tal, så forsøgsparticipanterne ikke kan genkendes. For at sikre kodning tildeles forsøgsparticipanternes navne et ID-nummer der anvendes til behandling af data fra undersøgelsen. Nøglen til identifikation af forsøgsparticipanterne opbevares hos en af de forsøgsansvarlige (Jørgensen & Bach 2005). Alle data indtastes efter indsamling i Microsoft Office Excel 2007 (excel) på en computer, der beskyttes med password. Der tages backup af alle data på eksterne drev, der ligeledes er beskyttet med password.

Inden forsøgets start modtager alle forsøgsparticipanterne et brev med deltagerinformationer (bilag 4 og 5), der indeholder en beskrivelse af projektets formål og indhold, samt oplysning omkring hvilke rettigheder forsøgsparticipanterne har. Ved forsøgets start underskriver forsøgsparticipanterne en samtykkeerklæring (bilag 6) der tilkendegiver at forsøgsparticipanteren accepterer deltagelse i forsøget samt har modtaget information om forsøget, herunder at alle oplysninger bliver kodet og behandlet fortroligt. De forsøgsansvarlige er underlagt tavshedspligt.

Projektet er anmeldt til Datatilsynet under krav om indhentning af tilladelse til behandling af personfølsomme data. Alle data vil blive slettet ultimo januar 2020.

5.8 Statistik

SPSS version 19.0 (SPSS) benyttes til de statistiske beregninger i det følgende, med mindre andet er angivet. Først undersøges for normalfordeling af data. Til dette formål anvendes Q-Q plot. Kolmogorov-Smirnov test og Shapiro-Wilk test for normalfordeling er fravalgt idet disse er for sensitive og kan medføre en p-værdi under 0,05 på trods af, at data er normalfordelt (Leeds Metropolitan University 2009). Såfremt bare én af Q-Q plots i hver af de respektive parametre afviger fra at være tilnærmelsesvis lineære bruges non-parametrisk statistik. Alle de eksperimentelle målinger er som tidligere nævnt foretaget to gange samt bilateralt på hver af forsøgsdeltagerne. Gennemsnittet af disse to målinger bilateralt anvendes i de statistiske målinger for at give mindre variabilitet af de enkelte parametre hos den individuelle person. Samtidig er et gennemsnit af de otte peripatellare punkter som nævnt anvendt i de statistiske beregninger for PPT. Alle nedenstående analyser udføres for den afficerede og non-afficerede side hver for sig, med mindre andet er angivet. Data fra TS er normaliseret efter første måling, for at kunne undersøge forskelle i stigningen af TS. Signifikansniveauet bliver i alle tilfælde sat til $p < 0,05$, og alle signifikante forskelle markeres med * eller α i figurerne.

Til den deskriptive analyse af VAS og WOMAC anvendes søjle-diagrammer med 95% CI og til den analytiske sammenligning anvendes envejs ANOVA. Ligeledes anvendes parret t-test til sammenligning af et gennemsnitligt VAS præoperativt og et gennemsnitligt VAS postoperativt i OP pain og OP no pain samlet.

Til den deskriptive analyse af tryk-almometri og cuff-almometri anvendes søjle-diagrammer med 95% CI samt kurvedigrammer med 95% CI. Ved analyse af TS anvendes desuden summen af VAS-scoringer efter normalisering for hver af de 10 stimulationer (VASsum). Hermed opnås en værdi for den samlede smertescore for hver enkelt forsøgsdeltager ved TS. For at kunne sammenligne ændringer i PPT som følge af HNCS fra baseline til under HNCS og fra baseline til efter HNCS mellem grupper, er det nødvendigt at se på relative værdier i forhold til baseline i stedet for absolutte værdier. I nærværende projekt anvendes derfor den relative forskel mellem PPT under HNCS og PPT ved baseline samt den relative forskel mellem PPT efter HNCS og PPT ved baseline til at sammenligne DNICs tilstedeværelse og omfang i de tre grupper. Som en vurdering af SS udregnes cuff ratio som forholdet mellem begge kamre divideret med gennemsnittet af det proksimale og distale kammer. Til analysen anvendes tovejs og trevejs ANOVA eller repeteret-måling ANOVA.

Ved alle statistiske metoder bliver der i tilfælde af signifikante forskelle anvendt Tukey HSD (ANOVA) eller Bonferroni (repetet-måling ANOVA) post hoc-korrektion. Herved kan det bestemmes mellem hvilke af grupperne, den signifikante forskel bestod. Tukey HSD post hoc-korrektionen er valgt, da den anbefales til simultane estimationer af alle parvise forskelle i gennemsnit ved ANOVA test (Stoline 1981), og begge er udvalgt i samråd med statistiker.

For undersøgelse af sammenhæng mellem målemetoder, patientens smerteangivelse og det eksperimentelle smertemål, samt sammenhængen mellem TS og SS anvendes Pearsons product-moment korrelation. Dette da Pearsons product-moment korrelation kan angive styrken af en lineær sammenhæng mellem to variabler. I den forbindelse angives r^2 , der beskriver hvor meget variationen i det ene parameter kan tilskrives variationen i det andet parameter.

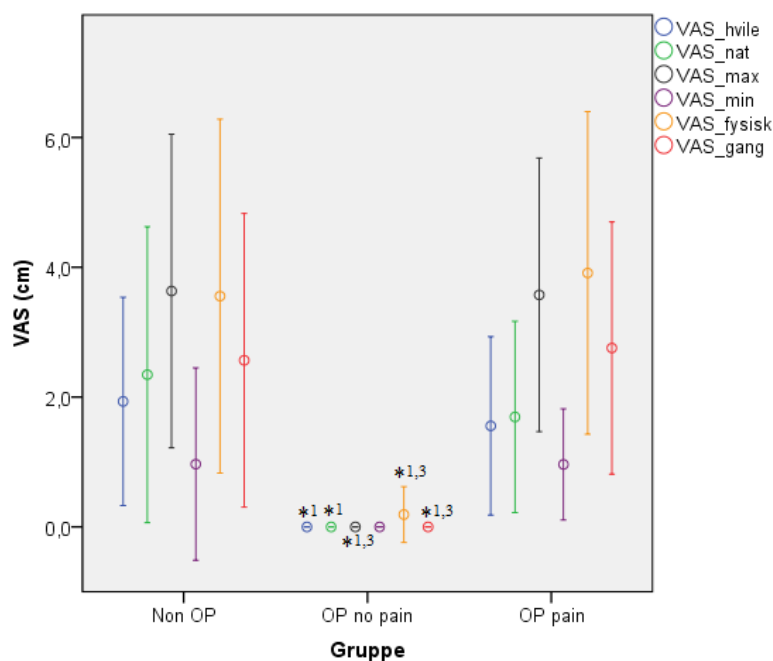
6. Resultater

Nedenstående kapitel er en præsentation af signifikante forskelle fundet i data. For en uddybende gennemgang af resultater henvises til bilag 8, 9, 10 på den vedlagte CD. Indledningsvis præsenteres analysen af populationskarakteristika, dernæst analysen af data for tryk-almometri herunder sammenligning med det præ-operative studie. Efter dette præsenteres analysen for cuff-almometri og afslutningsvis præsenteres korrelationsanalysen.

Fordelingen af data viser sig i forlængelse af dette at være normalfordelte, så der benyttes derfor parametriske tests til de statistiske beregninger (Kampmann & Christensen 2005, Lund & Røgind 2004) (bilag 8).

6.1 Populationskarakteristika

6.1.1 VAS



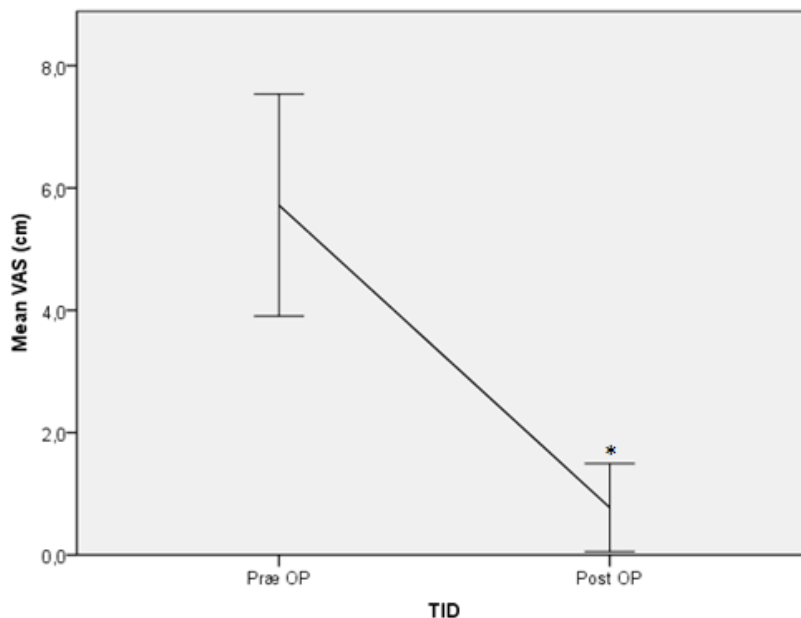
Figur 2: Middel scores for alle grupper (mean med 95% CI, N=27). *¹ markerer at værdier for OP no pain er lavere end tilsvarende værdier for Non OP. *^{1,3} markerer at værdier for OP no pain er lavere end tilsvarende værdier for Non OP og OP pain.

En envejs ANOVA blev udført for at bestemme om gruppe (OP pain, OP no pain, Non OP) havde en effekt på smerte målt med VAS (Figur 2). Der var en signifikant effekt af gruppe på VAS_hvile, VAS_nat, VAS_max, VAS_fysisk og VAS_gang, henholdsvis $F(2,24)=4,468$, $p=0,022$; $F(2,24)=3,640$, $p=0,042$; $F(2,24)=7,954$, $p=0,002$; $F(2,24)=5,732$, $p=0,009$ og $F(2,24)=4,992$, $p=0,015$.

Post hoc sammenligning vha. Tukey HSD indikerede, at gennemsnits VAS_hvile ($p=0,025$) og VAS_nat ($p=0,040$) for OP no pain var signifikant mindre end Non OP.

Post hoc sammenligning vha. Tukey HSD indikerede, at gennemsnits VAS_max, VAS_fysisk og VAS_gang for OP no pain var signifikant mindre end OP pain ($p=0,03$) og Non OP ($P=0,038$).

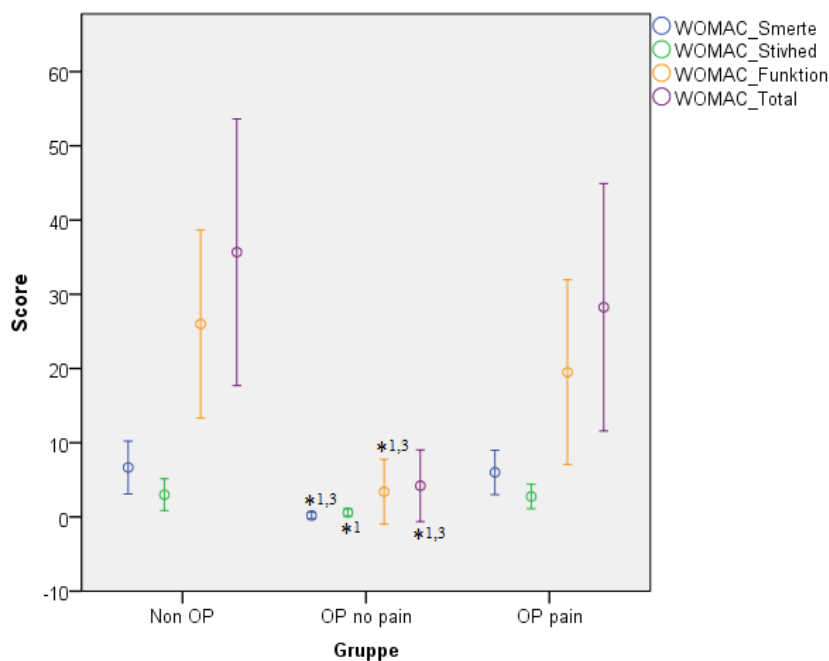
VAS præ- og post-OP



Figur 3: Præoperativt og Postoperativt VAS-score (mean med 95% CI, N=18).

Der blev foretaget en parret t-test for at undersøge om der var forskel mellem smerten før TKA-operation og smerten efter TKA-operation (for OP pain og OP no pain samlet), målt ved VAS (Figur 3). VAS postoperativt var signifikant mindre end VAS præoperativt, $t(19)=4,871$, $p<0,001$.

6.1.2 WOMAC



Figur 4. WOMAC for alle grupper (mean med 95% CI, N=27). *¹ markerer at værdier for OP no pain er lavere end tilsvarende værdier for Non OP. *^{1,3} markerer at værdier for OP no pain er lavere end tilsvarende værdier for Non OP og OP pain.

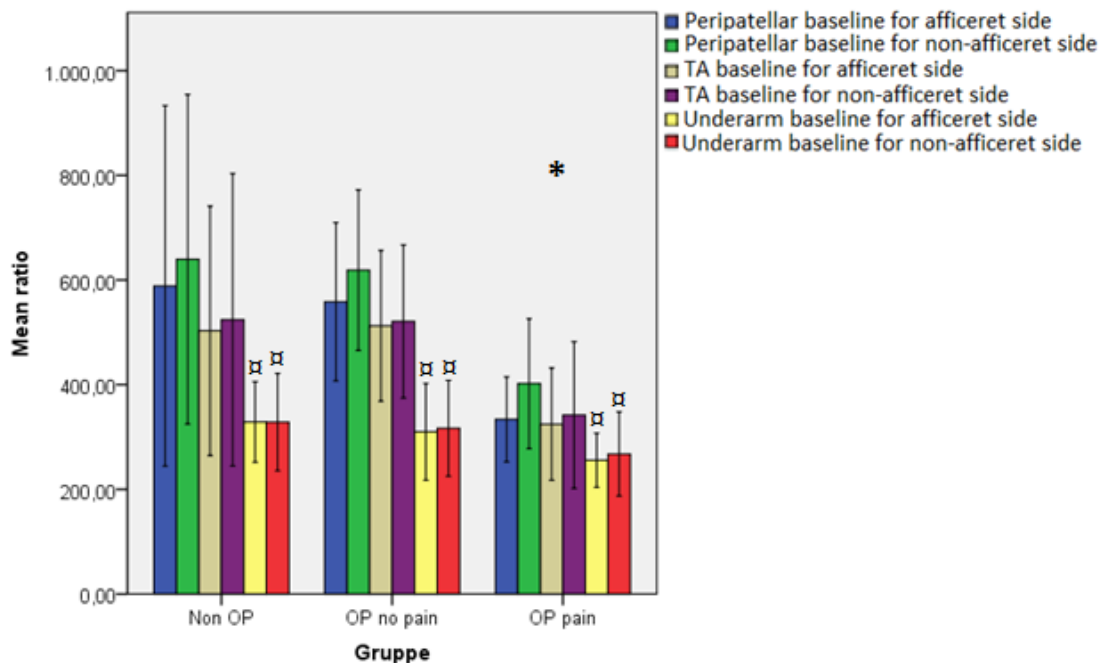
En envejs ANOVA blev udført for at bestemme om gruppe (OP pain, OP no pain, Non OP) havde en effekt på WOMAC-score og de tre subscore (Figur 4). Der var en signifikant effekt af gruppe på WOMAC_smerter, WOMAC_stivhed, WOMAC_funktion, WOMAC_total, henholdsvis $F(2,24)=10,855$, $p<0,001$; $F(2,24)=4,225$, $p=0,027$; $F(2,24)=7,634$, $p=0,003$ og $F(2,24)=8,186$, $p=0,002$.

Post hoc sammenligning vha. Tukey HSD indikerede, at gennemsnits WOMAC_smerter, WOMAC_funktion og WOMAC_total for OP no pain var signifikant mindre end OP pain ($p=0,04$) og Non OP ($p=0,004$).

Post hoc sammenligning vha. Tukey HSD indikerede, at gennemsnits WOMAC_stivhed for OP no pain var signifikant forskellig fra Non OP ($p=0,037$).

6.2 Tryk-almometri

6.2.1 Baselinemåling for tryksmertetærskler

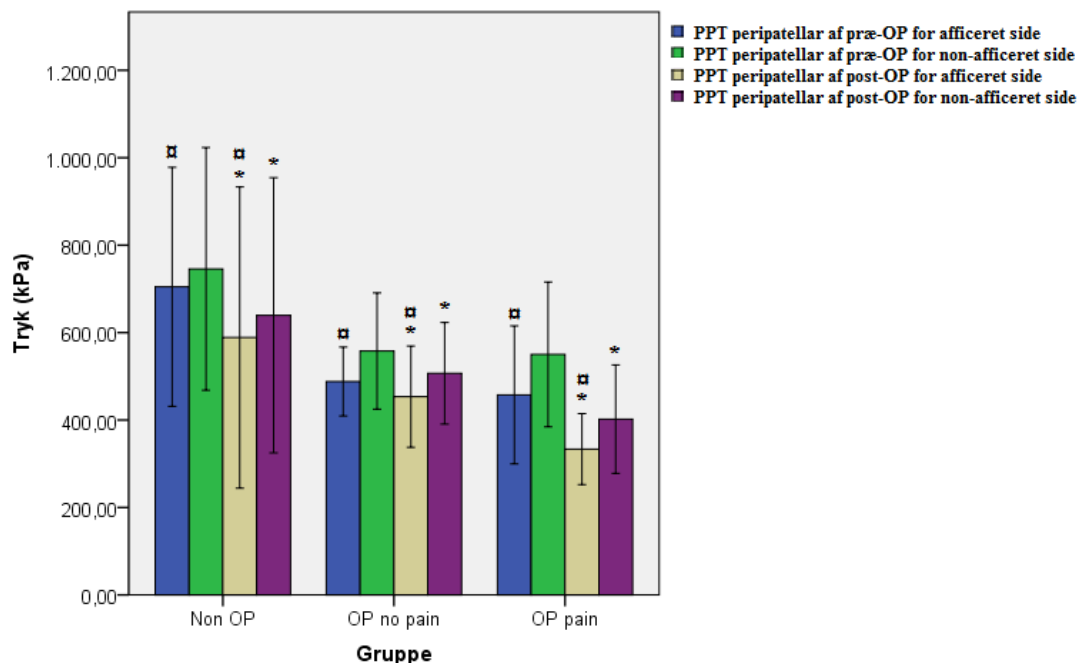


Figur 5: Baseline PPT for peripatellar, TA og underarm (mean med 95% CI, N=27). * markerer at OP pain er mindre end Non OP og OP no pain. ✕ markerer at underarm er mindre en peripatellar og TA.

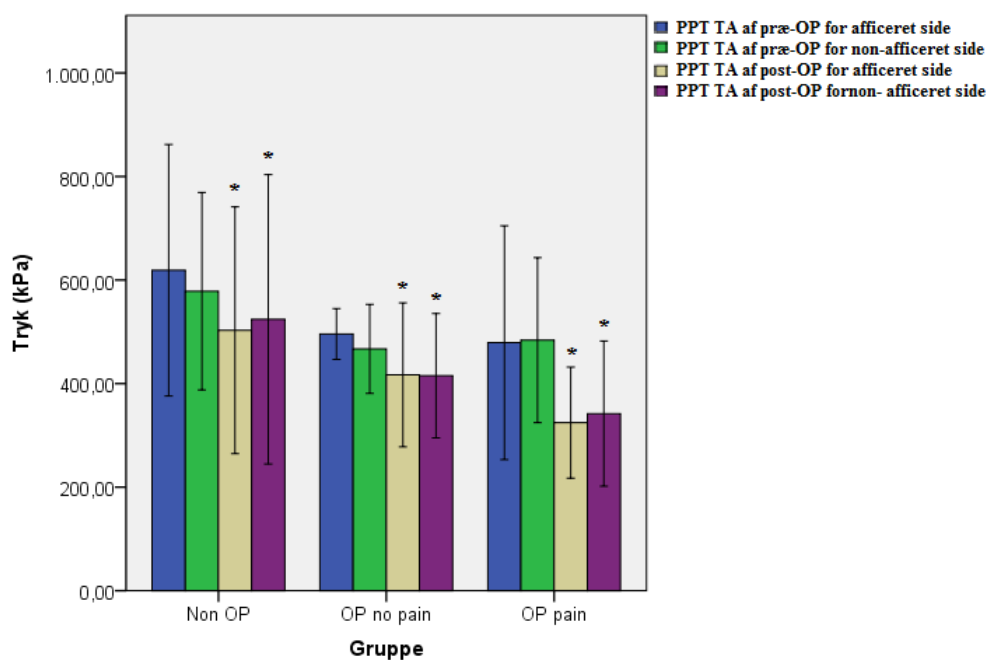
En trevejs ANOVA blev udført for at bestemme om gruppe (OP pain, OP no pain, Non OP), applikationssted for tryk (peripatellar, TA, underarm) samt side (afficeret, non-afficeret) havde en effekt på PPT baseline (Figur 5). Der var en signifikant effekt af gruppe, $F(2,144)=8,186$, $p<0,001$ samt af applikationssted for tryk, $F(2,144)=13,424$, $p<0,001$.

Post hoc sammenligning vha. Tukey HSD indikerede for gruppe, at OP pain var signifikant forskellig fra OP no pain, $p=0,002$, og fra Non OP, $p=0,001$.

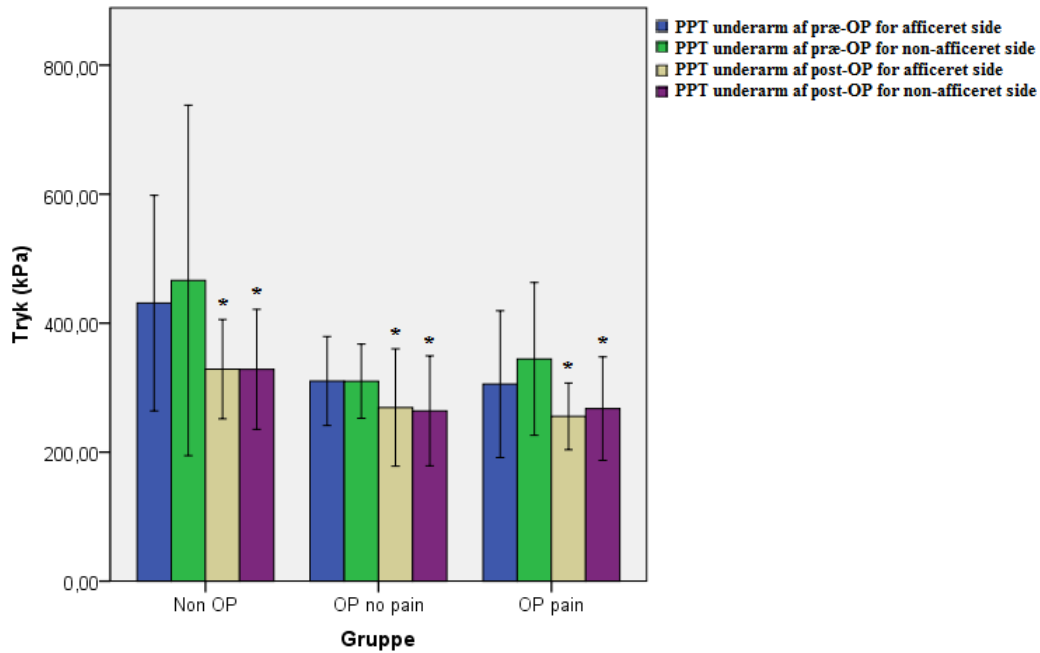
Post hoc sammenligning vha. Tukey HSD indikerede for applikationssted for tryk, at underarms PPT var signifikant mindre end peripatellar PPT ($p<0,001$) og TA PPT ($p=0,001$).



Figur 6: Sammenligning af PPT peripatellar baseline for afficeret og non-afficeret knæ, før og efter operation (mean med 95% CI, N=24). *markerer at post-OP er mindre end præ-OP. † markerer at afficeret side havde signifikant lavere PPT end non-afficeret side.



Figur 7: Sammenligning af PPT TA baseline for afficeret og non-afficeret TA, før og efter operation (mean med 95% CI, N=24).

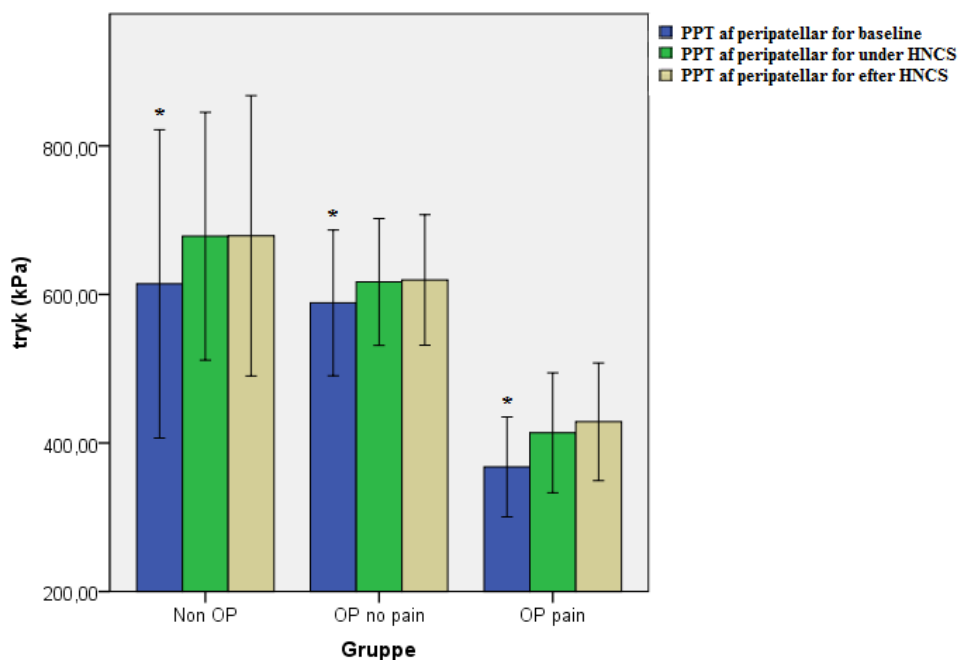


Figur 8: Sammenligning af PPT underarm baseline for afficeret og non-afficeret underarm, før og efter operation (mean med 95% CI, N=24).

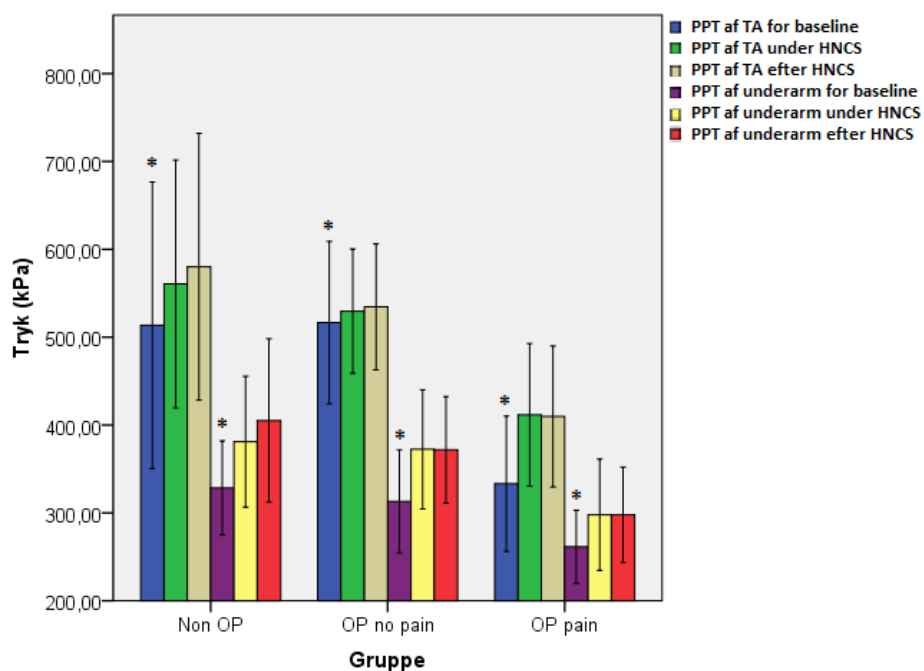
En repeteret-måling trevejs ANOVA blev udført for at bestemme om måletidspunkt (præ-OP, post-OP), applikationssted for tryk (peripatellar, TA, underarm) samt side (afficeret, non-afficeret) havde en effekt på PPT i de tre grupper målt ved baseline (Figur 6, Figur 7, Figur 8). Mauchly's sphericity blev opfyldt for måletidspunkt og side men ikke for applikationssted for tryk ($p < 0,001$). Der var en signifikant effekt af måletidspunkt, $F(1,21)=10,203$, $p=0,004$, af applikationssted efter Greenhouse-Geisser korrektion, $F(1,252;26,297)=51,637$, $p < 0,001$ og af side, $F(1,21)=10,766$, $p=0,004$. Desuden var der en signifikant interaktion mellem applikationssted og side, $F(2,42)=6,073$, $p=0,005$, idet den afficerede side havde signifikant lavere PPT end den non-afficerede side på det peripatellare applikationssted, mens forskellen mellem afficeret og non-afficeret side var non-signifikant for både TA og underarm.

Post hoc analysen ved hjælp af Bonferroni viste, at PPT var signifikant lavere ved post-OP målingen sammenlignet med præ-OP målingen, at PPT var signifikant lavere ved tryk på underarm sammenlignet med TA og peripatellart, at PPT var signifikant lavere ved tryk på TA sammenlignet med peripatellart.

6.2.2 Diffuse Noxious Inhibitory Controls



Figur 9: PPT peripatellar ved baseline, under og efter HNCS (mean med 95% CI, N=27). * markerer at baseline er mindre end under og efter HNCS.



Figur 10: PPT for TA og underarm ved baseline, under og efter HNCS (mean med 95% CI, N=27). * markerer at baseline er mindre end under og efter HNCS.

OP pain

En repeteret-måling envejs ANOVA med applikationsted for tryk og side som faktorer blev udført for at se om PPT ændrede sig hos OP pain som følge af HNCS, dvs. om der var ændring i forhold til

om måletidspunktet var baseline, undervejs eller efter HNCS blev appliceret (Figur 9, Figur 10). Mauchly's sphericity blev ikke opfyldt ($p=0,002$). Repeteret-måling envejs ANOVA Greenhouse-Geisser korrigeret viste en signifikant effekt af måletidspunktet på PPT, $F(1,578; 66,284)=15,340$, $p<0,001$.

Post hoc sammenligningen ved hjælp af Bonferroni viste, at baseline PPT var signifikant mindre end PPT under HNCS ($p<0,001$) og PPT efter HNCS ($p<0,001$).

OP no pain

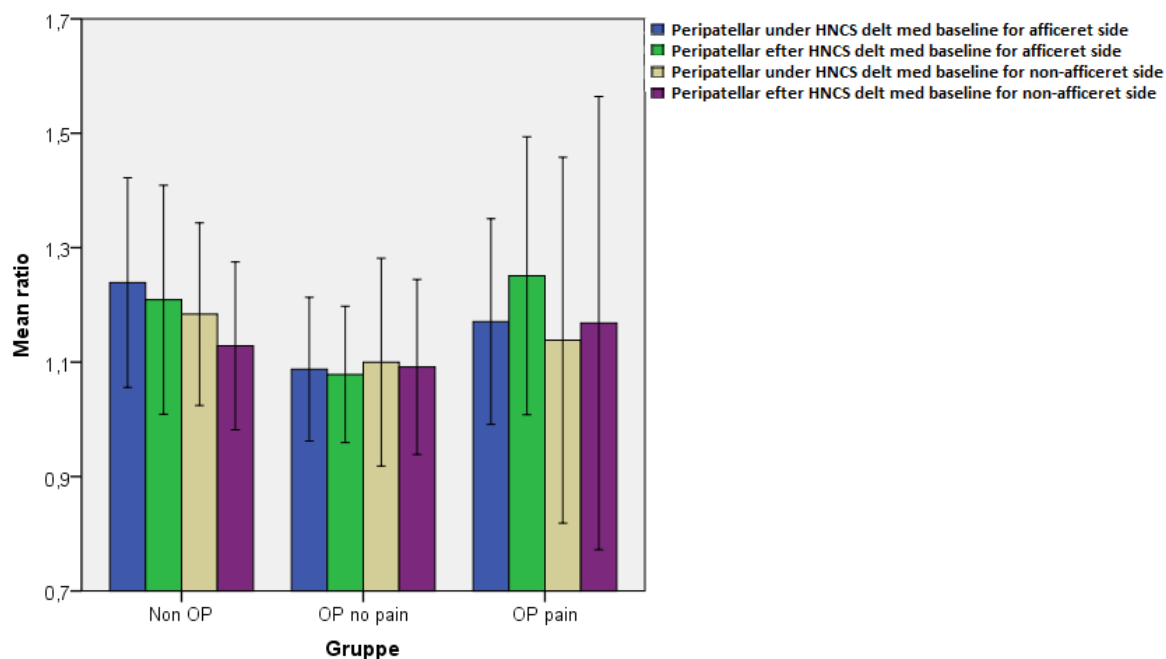
En repeteret-måling envejs ANOVA med applikationsted for tryk og side som faktorer blev udført for at se om PPT ændrede sig hos OP no pain. Mauchly's sphericity blev ikke opfyldt ($p=0,003$). Repeteret-måling envejs ANOVA Greenhouse-Geisser korrigeret viste en signifikant effekt af måletidspunktet på PPT, $F(1,666; 89,962)=7,286$, $p=0,002$.

Post hoc sammenligningen ved hjælp af Bonferroni viste, at baseline PPT var signifikant mindre end PPT under HNCS ($p=0,019$) og PPT efter HNCS ($p=0,007$).

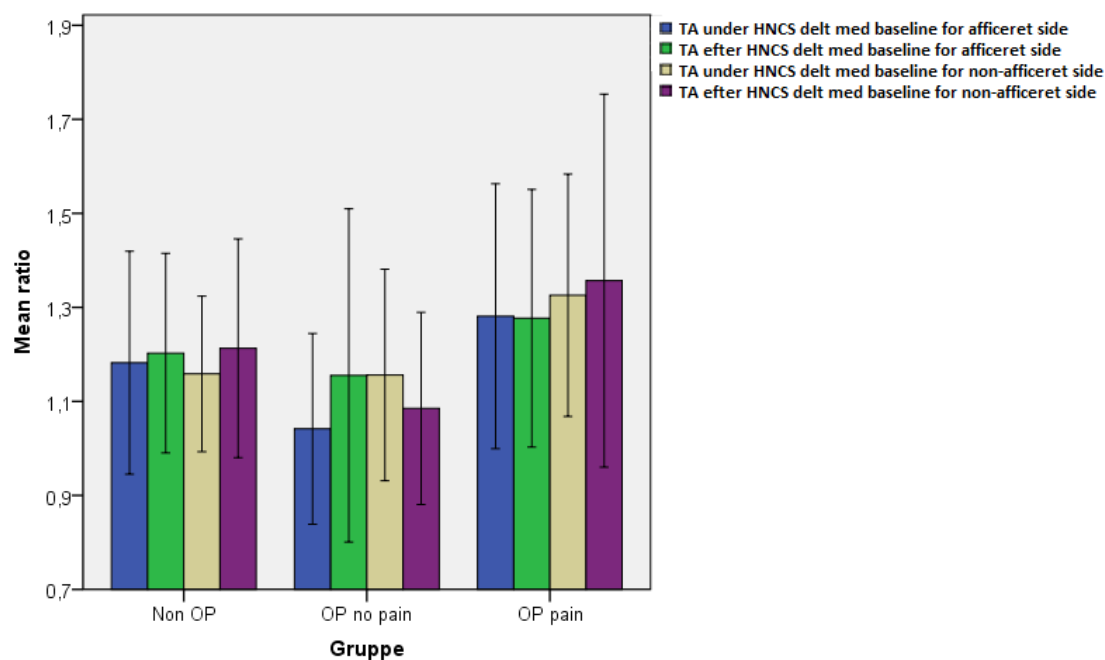
Non OP

En repeteret-måling envejs ANOVA med applikationsted for tryk og side som faktorer blev udført for at se om PPT ændrede sig hos Non OP. Mauchly's sphericity blev ikke opfyldt ($p=0,009$). Repeteret-måling envejs ANOVA Greenhouse-Geisser korrigeret viste en signifikant effekt af måletidspunktet på PPT, $F(1,695; 81,349)=15,067$, $p<0,001$.

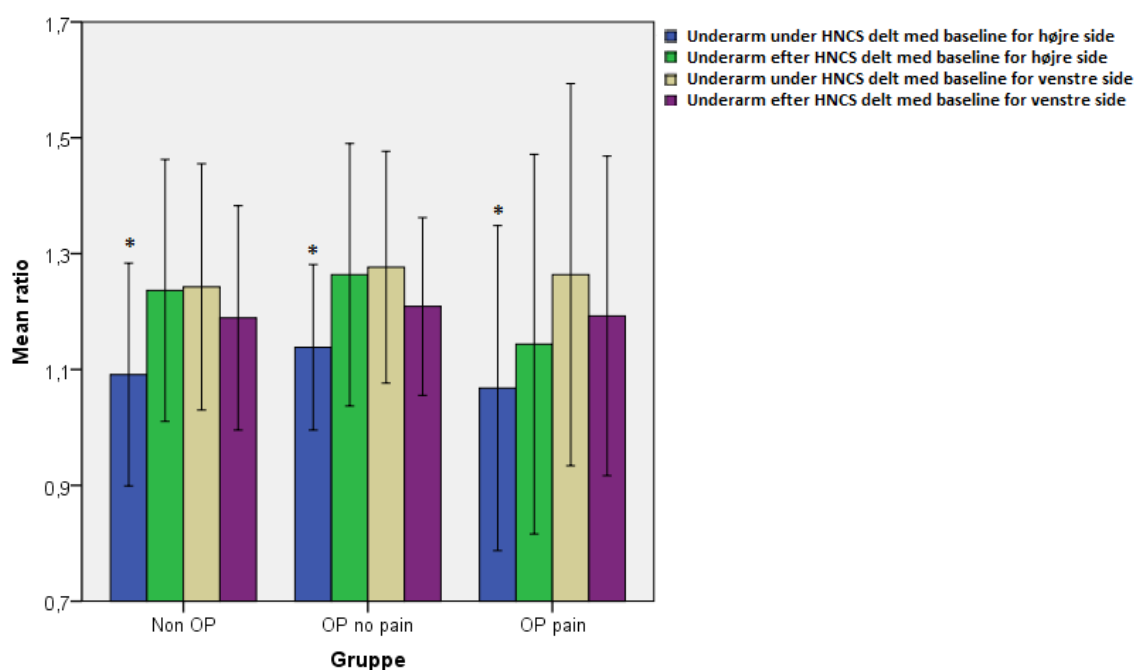
Post hoc sammenligningen ved hjælp af Bonferroni viste, at baseline PPT var signifikant mindre end PPT under HNCS ($p=0,001$) og PPT efter HNCS ($p<0,001$).



Figur 11: Relativ forskel i PPT for peripatellar fra baseline til under HNCS og fra baseline til efter HNCS (mean med 95% CI, N=27).

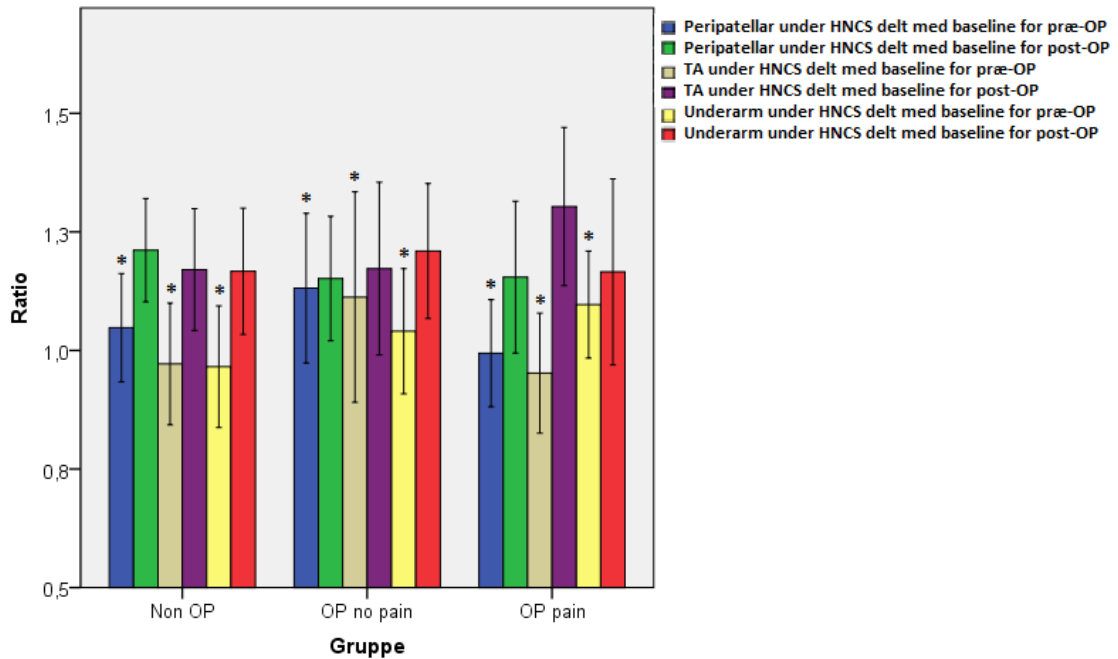


Figur 12: Relativ forskel i PPT for TA fra baseline til under HNCS og fra baseline til efter HNCS (mean med 95% CI, N=27).



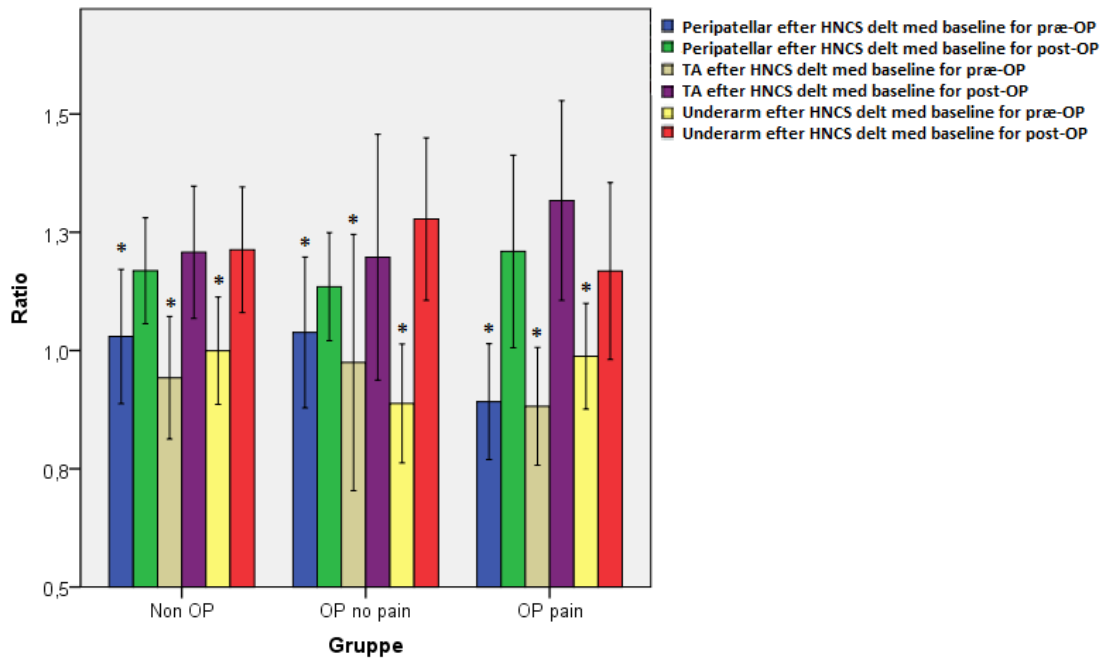
Figur 13: Relativ forskel i PPT for underarm fra baseline til under HNCS og fra baseline til efter HNCS (mean med 95% CI, N=27). * markerer den relative forskel for højre fra baseline til under HNCS var lavere end venstre.

En tovejs ANOVA blev udført for at bestemme om gruppe og side havde en effekt på den relative forskel i PPT fra baseline til under HNCS og fra baseline til efter HNCS for de forskellige applikationssteder (Figur 11, Figur 12, Figur 13). Der var en signifikant effekt af side på den relative forskel fra baseline til under HNCS for PPT på underarmen, $F(1,48)=4,149$, $p=0,047$. Den relative forskel for højre var signifikant mindre end venstre.



9

Figur 14: Relativ forskel i PPT under HNCS, før og efter OP. * markerer at post-OP var signifikant højere end præ-OP.



Figur 15: Relativ forskel i PPT efter HNCS, før og efter OP. * markerer at post-OP var signifikant højere end præ-OP.

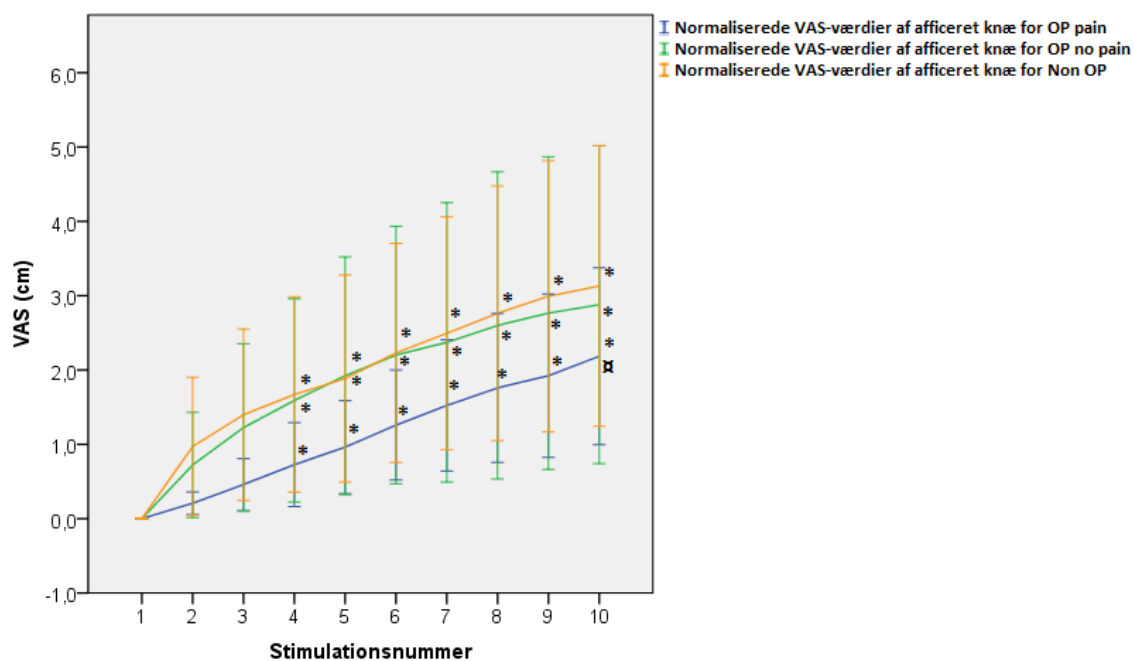
En repeteret-måling tovejs ANOVA blev udført for at bestemme om måletidspunkt (præ-OP, post-OP) og applikationssted for tryk (peripatellar, TA, underarm) havde en effekt på den relative forskel i PPT mellem målingen under HNCS og ved baseline i de tre grupper (Figur 14, Figur 15). Mauchly's sphericity blev opfyldt for måletidspunkt og for applikationssted for tryk ($p=0,410$). Der var en signifikant effekt af måletidspunkt, $F(1,45)=15,033$, $p<0,001$.

Post hoc analysen ved hjælp af Bonferroni viste, at den relative forskel i PPT mellem måling under HNCS og ved baseline var signifikant højere ved post-OP målingen sammenlignet med præ-OP målingen for alle tre grupper.

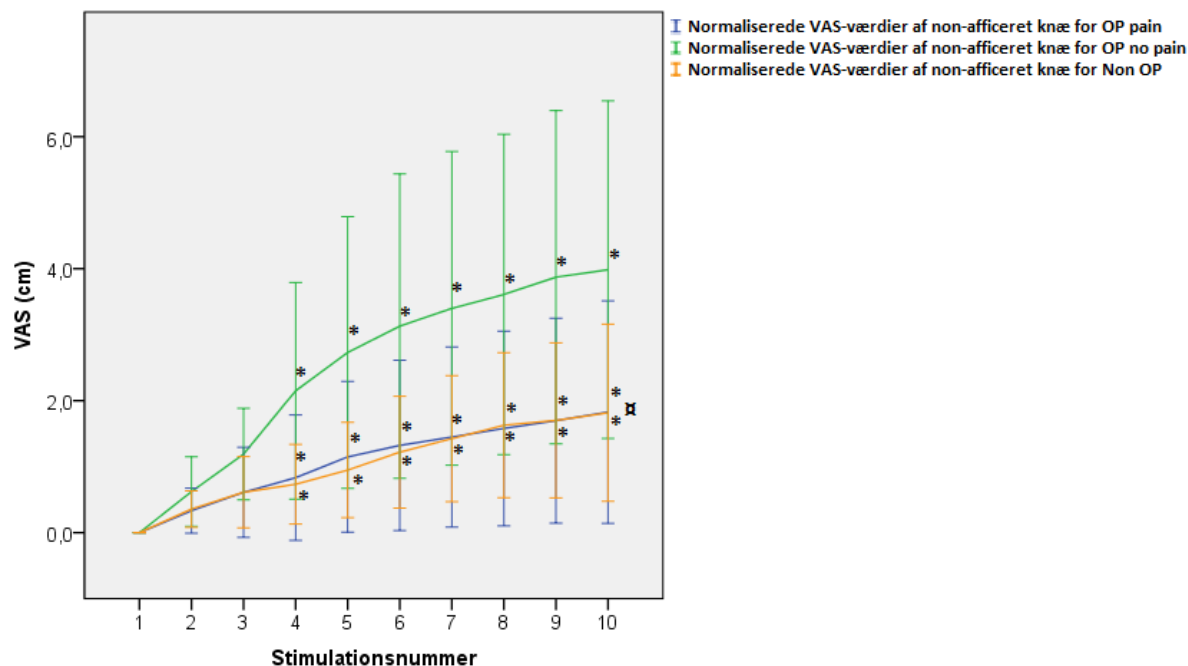
En repeteret-måling tovejs ANOVA blev udført for at bestemme om måletidspunkt (præ-OP, post-OP) og applikationssted for tryk (peripatellar, TA, underarm) havde en effekt på den relative forskel i PPT mellem målingen efter HNCS og ved baseline i de tre grupper (Figur 15). Mauchly's sphericity blev opfyldt for måletidspunkt men ikke for for applikationssted for tryk ($p=0,006$). Der var en signifikant effekt af måletidspunkt, $F(1,45)=29,228$, $p<0,001$.

Post hoc analysen ved hjælp af Bonferroni viste, at den relative forskel i PPT mellem måling efter HNCS og ved baseline var signifikant højere ved post-OP målingen sammenlignet med præ-OP målingen for alle tre grupper.

6.2.3 PPT temporal summation



Figur 16: Normaliserede VAS-målinger af afficeret knæ for alle grupper (mean med 95% CI, N=27). * markerer hvornår VAS er signifikant højere end stimulation 1. □ markerer at OP pain var mindre end OP no pain og Non OP.

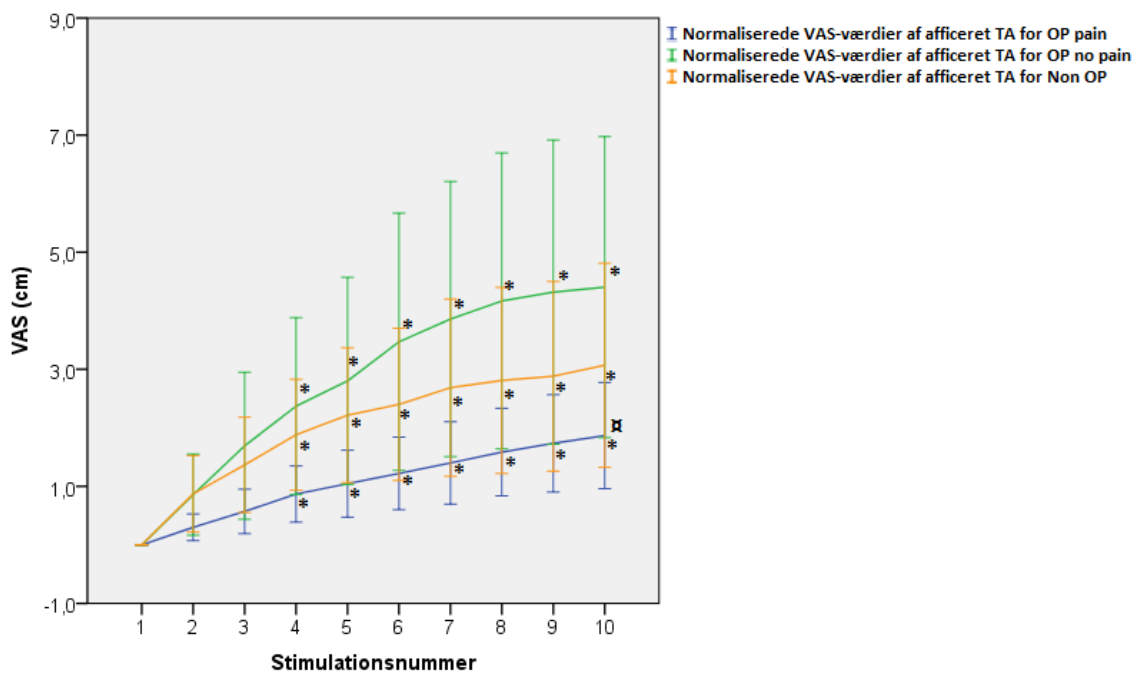


Figur 17: Normaliserede VAS-målinger af ikke afficeret knæ for alle grupper (mean med 95% CI, N=27). * markerer hvornår VAS er signifikant højere end stimulation 1. ⊠ markerer at OP pain var mindre end OP no pain og Non OP.

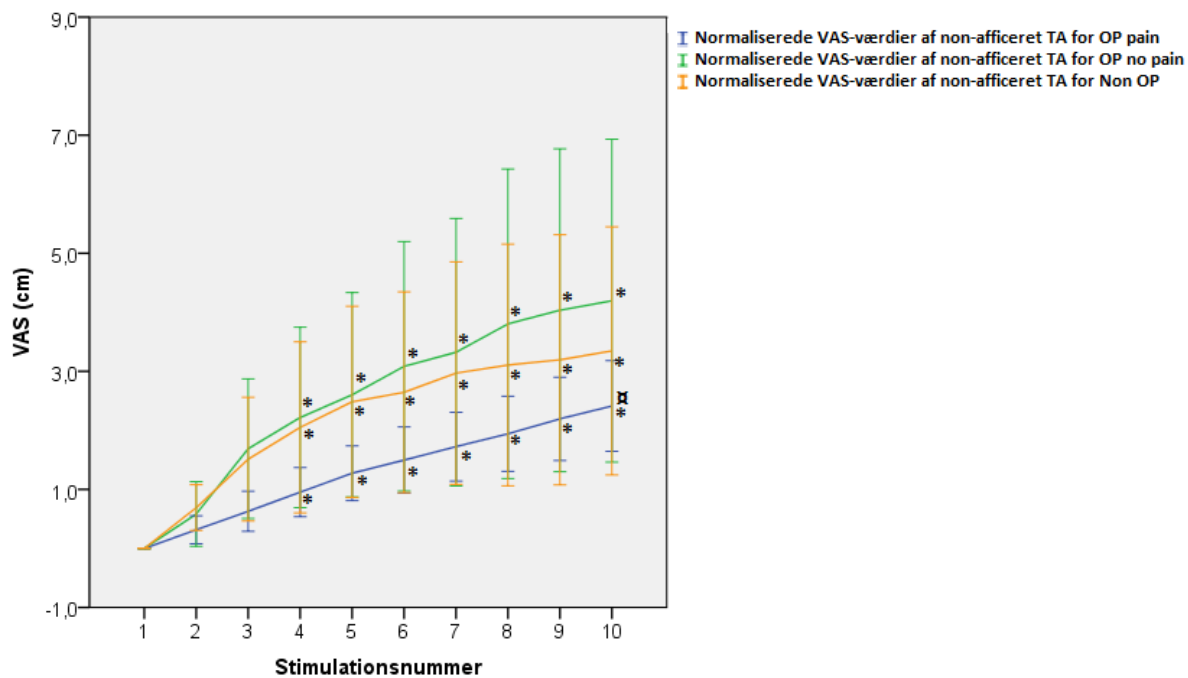
En trevejs ANOVA blev udført for at bestemme om gruppe (OP pain, OP no pain, Non OP-gruppe), stimulationsnummer (1-10) samt side (afficeret, non-afficeret) havde en effekt på VAS på knæet i TS (Figur 16, Figur 17). Der var en signifikant effekt af gruppe, $F(2,480)=12,593$, $p<0,001$ samt af stimulationsnummer, $F(9,480)=12,390$, $p<0,001$. Der var desuden en signifikant interaktion af gruppe og side, $F(2,480)=4,211$, $p=0,015$, idet OP pain afficeret side og non-afficeret side ikke var forskellige, mens OP no pain afficeret side var mindre end non-afficeret side samt Non OP afficeret side var større non-afficeret side var forskellige.

Post hoc sammenligning vha. Tukey HSD indikerede for gruppe, at OP pain var signifikant mindre end OP no pain ($p<0,001$) og Non OP ($p=0,002$).

Post hoc sammenligningen vha. Tukey HSD indikerede for stimulationsnummer, at første gang VAS var signifikant højere end efter stimulation 1 var ved stimulation 4 bilateralt på knæ (=TS).



Figur 18: Normaliserede VAS-målinger af afficeret Tibialis anterior for alle grupper (mean med 95% CI, N=27). * markerer hvornår VAS er signifikant højere end stimulation 1. □ markerer at OP pain var mindre end OP no pain og Non OP.

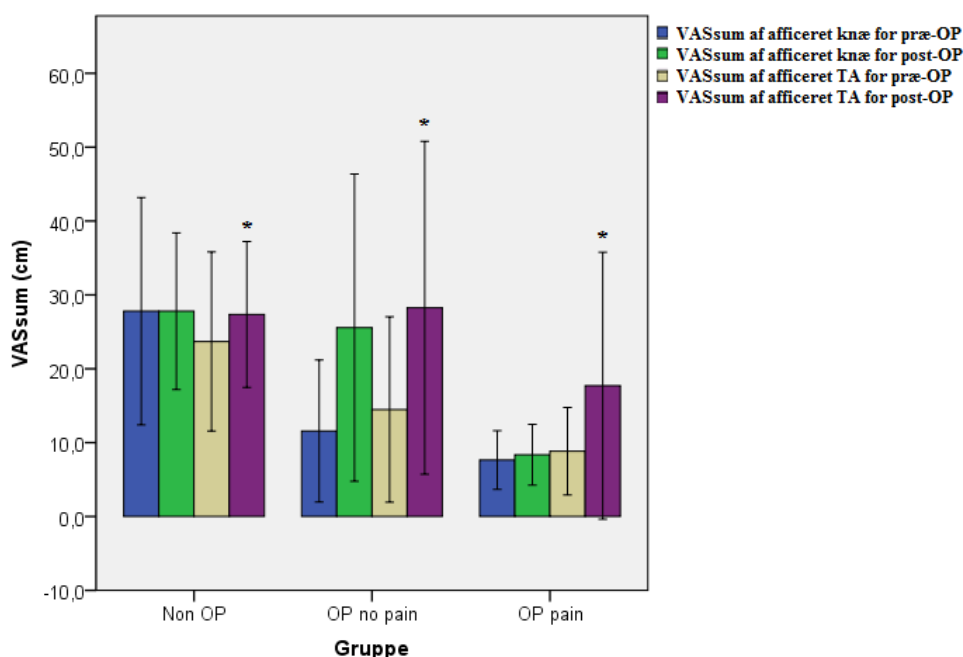


Figur 19: Normaliserede VAS-målinger af ikke afficeret Tibialis anterior for alle grupper (mean med 95% CI, N=27). * markerer hvornår VAS er signifikant højere end stimulation 1. □ markerer at OP pain var mindre end OP no pain og Non OP.

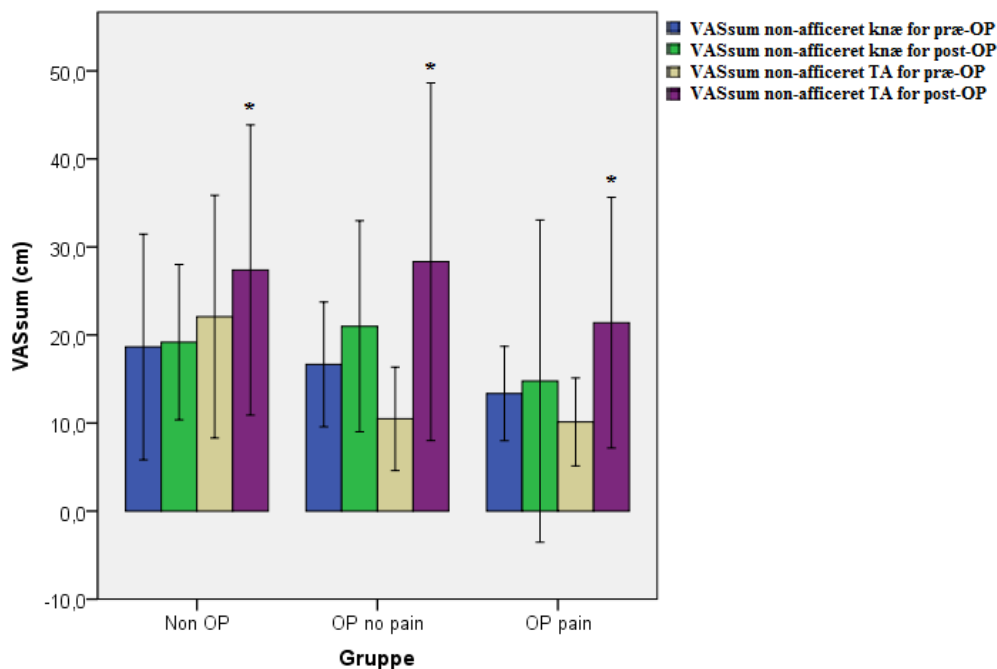
En trevejs ANOVA blev udført for at bestemme om gruppe (OP pain, OP no pain, Non OP), stimulationsnummer (1-10) samt side (afficeret, non-afficeret) havde en effekt på VAS på TA i TS (Figur 18, Figur 19). Der var en signifikant effekt af gruppe, $F(2,480)=28,405$, $p<0,001$ samt af stimulationsnummer, $F(9,480)=14,963$, $p<0,001$.

Post hoc sammenligning vha. Tukey HSD indikerede for gruppe, at OP pain var signifikant mindre end OP no pain ($p<0,001$) og Non OP ($p<0,001$).

Post hoc sammenligningen vha. Tukey HSD indikerede for stimulationsnummer, at første gang VAS var signifikant højere end efter stimulation 1 var ved stimulation 4 bilateralt på TA (=TS).



Figur 20: Sammenligning af samlet VAS af afficeret knæ og TA, før og efter operation (mean med 95% CI, N=24). * markerer at TA er signifikant højere end knæ ved post-OP.



Figur 21: Sammenligning af samlet VAS af non-afficeret knæ og TA, før og efter operation (mean med 95% CI, N=24). * markerer at TA er signifikant højere end knæ ved post-OP.

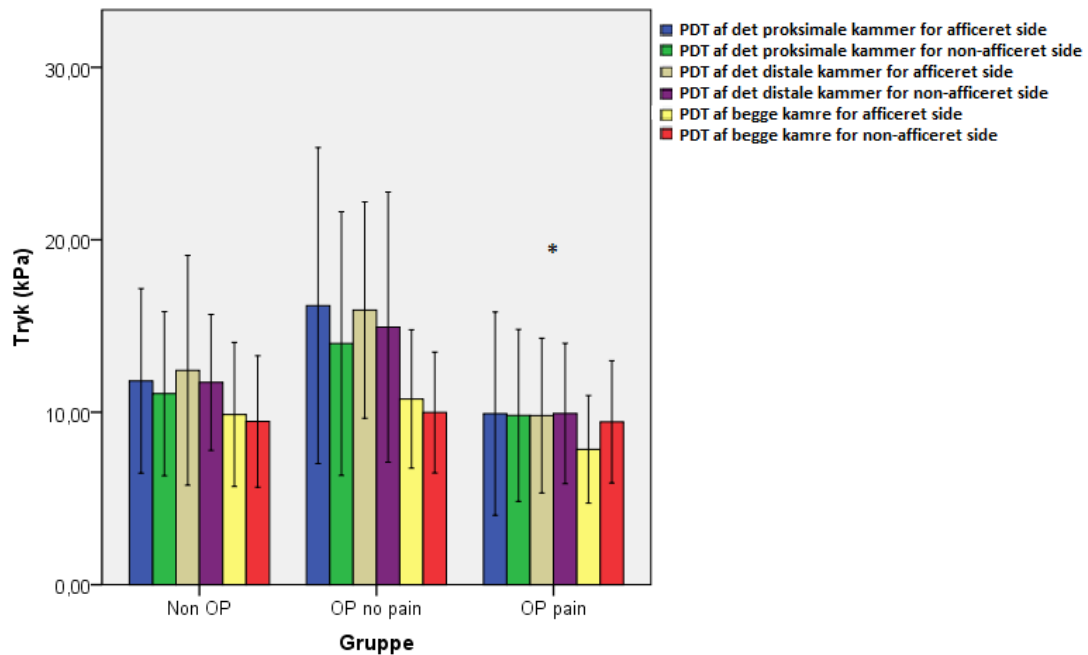
En repeteret-måling trevejs ANOVA blev udført for at bestemme om måletidspunkt (præ-OP, post-OP), applikationssted for tryk (peripatellart, TA) samt side (afficeret, non-afficeret) havde en effekt på VASsum i de tre grupper målt ved TS (Figur 20, Figur 21). Mauchly's sphericity blev opfyldt ($p < 0,05$). Der var en signifikant interaktion mellem måletidspunkt og applikationssted, $F(1,20)=5,643$, $p=0,028$, idet VASsum peripatellart og på TA ikke var signifikant forskellig ved præ-OP målingen, mens VASsum på TA var signifikant højere end peripatellart for post-OP målingen.

6.3 Cuff-almometri

Parret t-test blev udført for at undersøge, om der var forskel mellem at udføre TS med cuff ved lav eller høj stimulationsintensitet. Der var ingen signifikant forskel i VASsum ved anvendelse af lav stimulationsintensitet ($M=14,1$, $SD=13,6$) og ved at anvende høj stimulationsintensitet ($M=14,8$, $SD=16,3$); $t(25)=-0,605$, $p=0,551$ (se bilag 9).

6.3.1 Cuff PDT og PTT

Cuff PDT

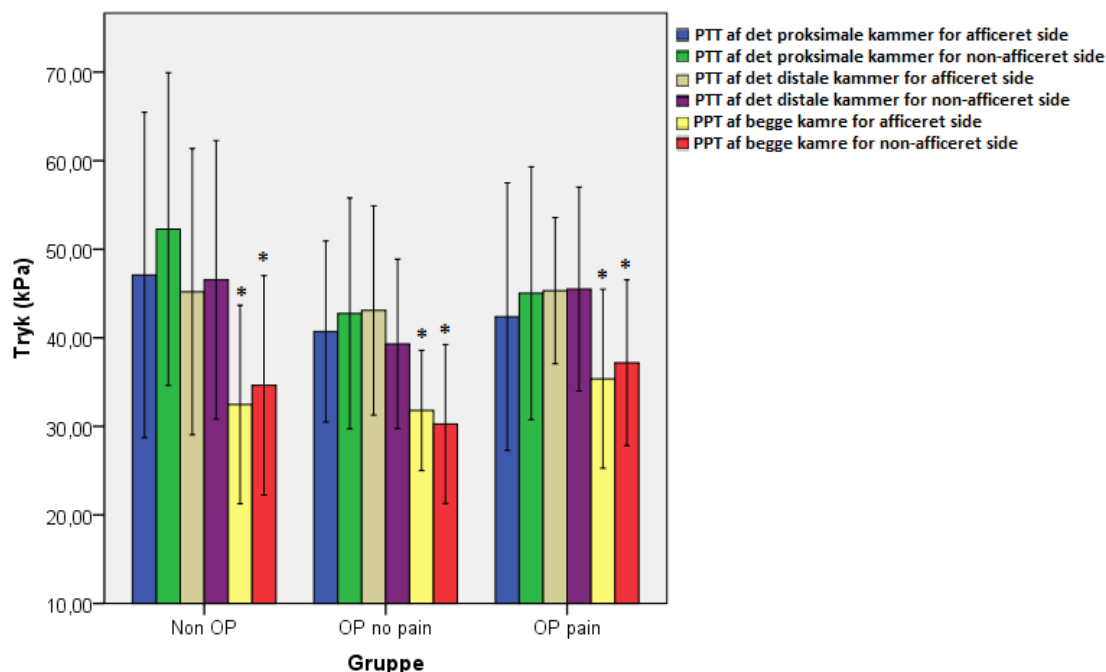


Figur 22: Sammenligning af PDT ved proximale, distale og begge kamre for afficeret og non-afficeret side (mean med 95% CI, N=27). * markerer at OP pain er mindre end OP no pain.

En trevejs ANOVA blev udført for at bestemme om gruppe (OP pain, OP no pain, Non OP), applikationssted for tryk (proximalt kammer/distalt kammer/begge kamre) samt side (afficeret, non-afficeret) havde en effekt på PDT (Figur 22). Der var en signifikant effekt af gruppe, $F(2,144)=4,394$, $p=0,014$.

Post hoc sammenligning vha. Tukey HSD indikerede for gruppe, at OP pain var signifikant mindre end OP no pain ($p=0,012$).

Cuff PTT

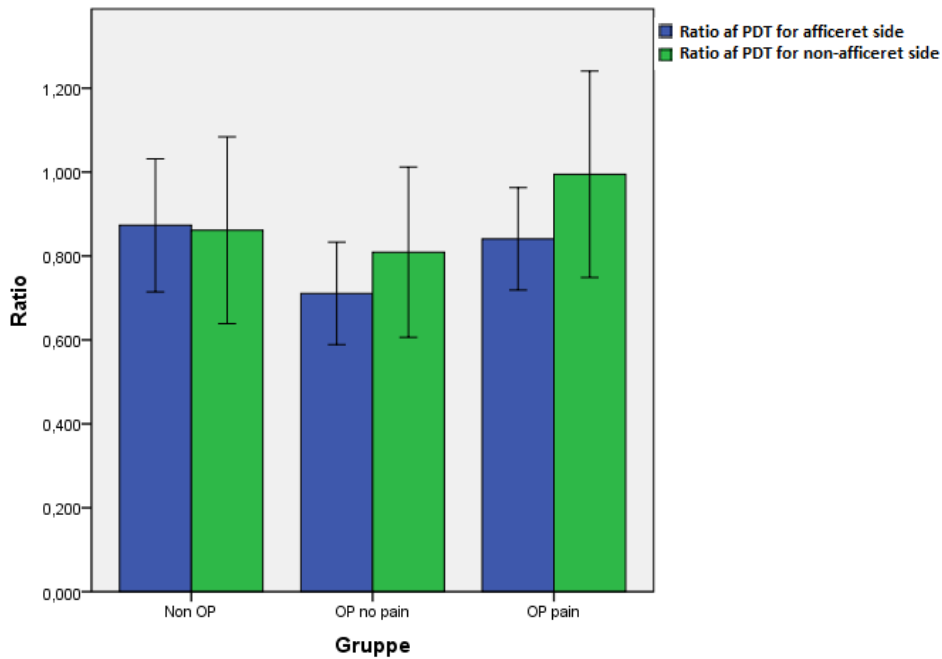


Figur 23: Sammenligning af PTT ved proksimale, distale og begge kamre for afficeret og non-afficeret side (mean med 95% CI, N=26 for proksimalt og for afficeret distalt, N=27 for non-afficeret distalt og begge). * markerer at begge kamre er signifikant mindre end det proksimale og distale kammer.

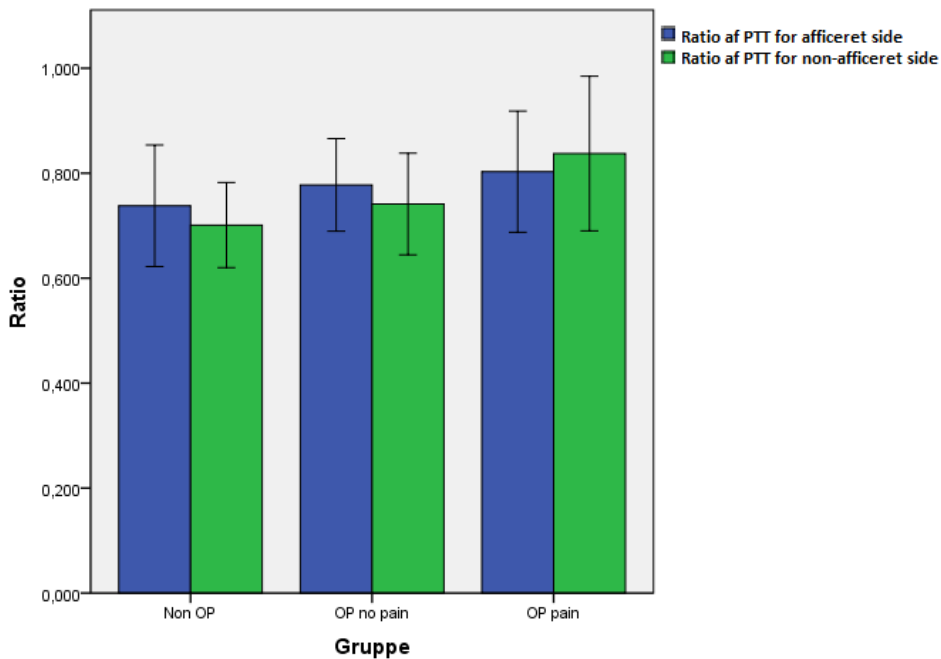
En trevejs ANOVA blev udført for at bestemme om gruppe (OP pain, OP no pain, Non OP), applikationssted for tryk (proksimalt kammer/distalt kammer/begge kamre) samt side (afficeret, non-afficeret) havde en effekt på PTT (Figur 23). Der var en signifikant effekt af applikationssted for tryk, $F(2,141)=6,976$, $p=0,001$.

Post hoc sammenligning vha. Tukey HSD indikerede for applikationssted for tryk, at begge kamre er signifikant mindre end det proksimale kammer ($p=0,003$) og det distale kammer ($p=0,004$).

Cuff Ratio



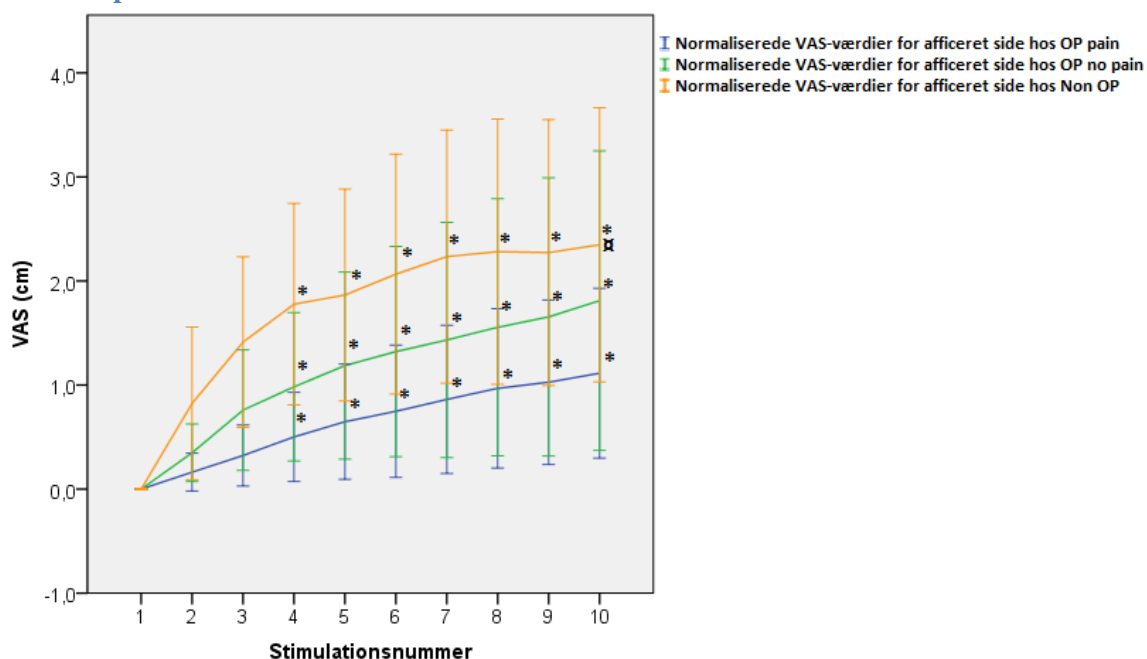
Figur 24: : Sammenligning af SS for PDT-målingerne af afficeret og ikke afficeret side mellem grupperne (mean med 95% CI, N=27).



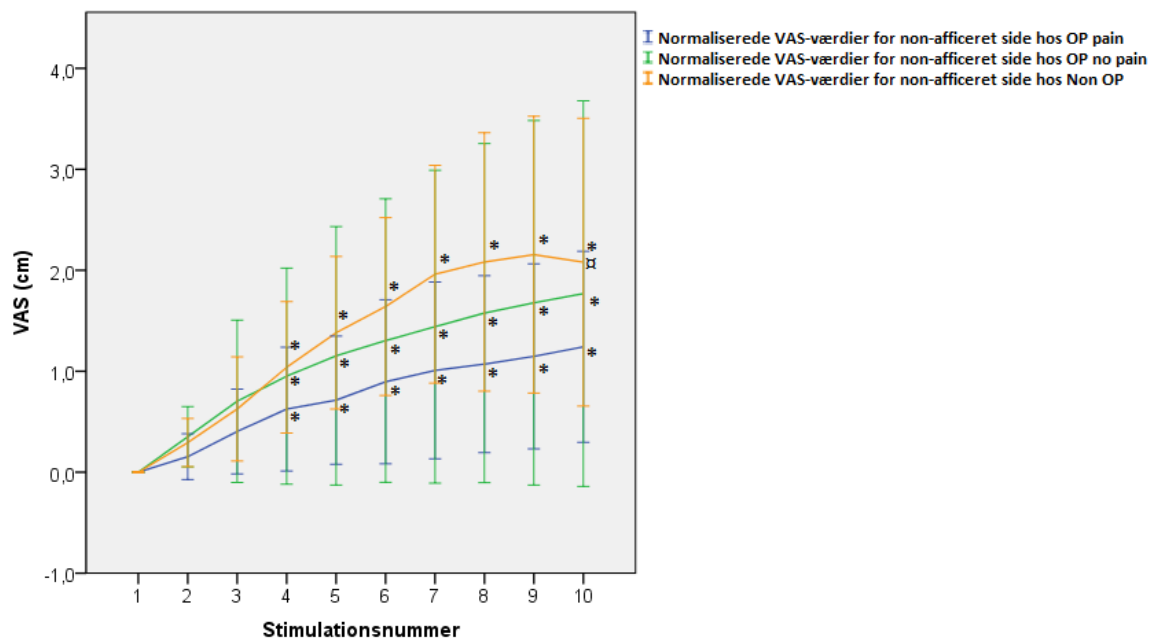
Figur 25: Sammenligning af SS for PTT-målingerne af afficeret og ikke afficeret side mellem grupperne (mean med 95% CI, N=27).

En envejs ANOVA blev udført for at sammenligne effekten af gruppe på cuff ratio i forhold til PDT og PTT mellem grupperne (Figur 24, Figur 25). Der var ingen signifikante forskelle på nogle af målingerne.

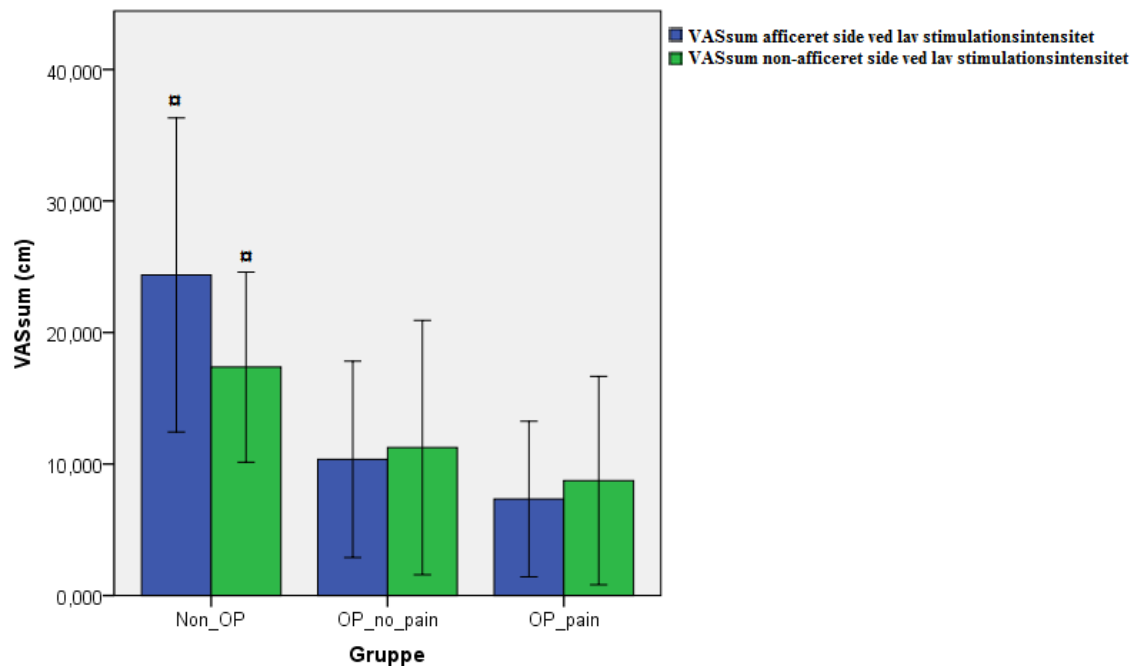
6.3.2 Cuff temporal summation



Figur 26: Sammenligning af VAS-måling for afficeret side ved TS med cuff-manchet mellem grupperne, efter normalisering (mean med 95% CI, N=27). * markerer hvornår VAS er signifikant højere end stimulation 1. ◻ markerer at Non OP er højere end OP pain og OP no pain.



Figur 27: Sammenligning af VAS-måling for non-afficeret side ved TS med cuff-manchet mellem grupperne efter normalisering (mean med 95% CI, N=27). * markerer hvornår VAS er signifikant højere end stimulation 1. ◻ markerer at Non OP er højere end OP pain og OP no pain.



Figur 28: Sammenligning af VASsum ved TS med cuff-manchet mellem grupperne (mean med 95% CI, N=27). ⊠ markerer at Non OP er højere end OP pain og OP no pain.

En trevejs ANOVA blev udført for at bestemme om gruppe (OP pain, OP no pain, Non OP), stimulationsnummer (1-10) samt side (afficeret, non-afficeret) havde en effekt på VAS i TS (Figur 26, Figur 27, Figur 28). Der var en signifikant effekt af gruppe, $F(2,480)=48,398$, $p<0,001$ samt af stimulationsnummer, $F(9,480)=10,158$, $p<0,001$. Der var desuden en signifikant interaktion af gruppe og side, $F(2,480)=6,017$, $p=0,003$, idet der ingen forskel er på OP pain afficeret side og non-afficeret side samt OP no pain afficeret side og non-afficeret side. Mens Non OP afficeret side var højere end non-afficeret side.

Post hoc sammenligning vha. Tukey HSD indikerede for gruppe, at Non OP var signifikant højere end OP pain ($p<0,001$) og OP no pain ($p<0,001$).

Post hoc sammenligningen vha. Tukey HSD indikerede for stimulationsnummer, at første gang VAS var signifikant højere end efter stimulation 1 var ved stimulation 4 bilateralt (=TS).

6.4 Oversigt over statistisk analyse

Nedenstående tabel (Tabel 4) er en oversigt over de signifikante værdier fundet i ovenstående resultat afsnit.

Parameter (faktorer)	Post hoc
VAS	
VAS_hvile (gruppe)	OP no pain<Non OP, p=0,025
VAS_nat (gruppe)	OP no pain<Non OP, p=0,040
VAS_max (gruppe)	OP no pain<OP pain, p=0,008 OP no pain<Non OP, p=0,005
VAS_fysisk (gruppe)	OP no pain<OP pain, p=0,017 OP no pain<Non OP, p=0,027
VAS_gang (gruppe)	OP no pain<OP pain, p=0,029 OP no pain<Non OP, p=0,037
VAS præ-OP > < VAS post-OP	VAS præ-OP<VAS post-OP, p<0,001
WOMAC	
WOMAC_smerter (gruppe)	OP no pain<OP pain, p=0,003 OP no pain<Non OP, p=0,001
WOMAC_stivhed (gruppe)	OP no pain<Non OP, p=0,037
WOMAC_funktion (gruppe)	OP no pain<OP pain, p=0,039 OP no pain<Non OP, p=0,003
WOMAC_total (gruppe)	OP no pain<OP pain, p=0,023 OP no pain<Non OP, p=0,002
Trykalgometri	
Baseline PPT (gruppe, applikationssted for tryk og side)	
Gruppe	OP pain<OP no pain, p=0,002 OP pain<Non OP, p=0,001
Applikationssted for tryk	Underarm<peripatellar, p<0,001 Underarm<TA, p=0,001
Baseline PPT, præ-/post-OP (måletidspunkt, applikationssted for tryk og side)	
Måletidspunkt	Post-OP<præ-OP, p=0,004
Applikationssted for tryk	Underarm<TA, p<0,001 TA<peripatellar, p=0,001
Side	Afficeret<non-afficeret, p=0,004
Applikationssted for tryk*side	Afficeret<non-afficeret for peripatellar, men ikke for TA og underarm, p=0,005
Relativ forskel i PPT fra baseline til under HNCS på underarm (gruppe, side)	
Side	Højre<venstre, p=0,047
Relativ forskel i PPT fra baseline til under HNCS, præ-/post-OP (måletidspunkt, applikationssted for tryk)	
Måletidspunkt	Præ-OP<post-OP, p<0,001
Relativ forskel i PPT fra baseline til efter HNCS, præ-/post-OP (måletidspunkt, applikationssted for tryk)	
Måletidspunkt	Præ-OP<post-OP, p<0,001
Ændring i PPT fra baseline→under HNCS→efter HNCS	
OP pain	Baseline<under HNCS, p<0,001 Baseline<efter HNCS, p<0,001
OP no pain	Baseline<under HNCS, p=0,019

	Baseline<efter HNCS, p=0,007
Non OP	Baseline<under HNCS, p=0,001 Baseline<efter HNCS, p<0,001
VAS på knæ ved TS (gruppe, stimulationsnummer, side)	
Gruppe	OP pain<OP no pain, p<0,001 OP pain<Non OP, p=0,002
Stimulationsnummer	1<4-10
Gruppe*side	Afficeret side<non-afficeret side for OP no pain Non-afficeret side<afficeret side for Non OP Men ikke for OP pain, p=0,015
VAS på TA ved TS (gruppe, stimulationsnummer, side)	
Gruppe	OP pain<OP no pain, p<0,001 OP pain<Non OP, p<0,001
Stimulationsnummer	1<4-10
VASsum før og efter OP (måletidspunkt, applikationssted for tryk og side)	
Måletidspunkt*applikationssted for tryk	Peripatellar<TA for post-OP, men ikke for præ-OP i alle tre grupper, p=0,028
Cuff-almometri	
PDT (gruppe, applikationssted for tryk og side)	
Gruppe	OP pain<OP no pain, p=0,012
PTT (gruppe, applikationssted for tryk og side)	
Applikationssted for tryk	Begge<proksimalt, p=0,003 Begge<distalt, p=0,004
VAS ved TS (gruppe, stimulationsnummer, side)	
Gruppe	OP pain<Non OP, p<0,001 OP no pain<Non OP, p<0,001
Stimulationsnummer	1<4-10
Gruppe*side	Non-afficeret side<afficeret side for Non OP, men ikke for OP pain og OP no pain

Tabel 4: Signifikante værdier for VAS, WOMAC, Tryk-almometri og cuff-almometri.

6.5 Korrelation mellem smerte og smertesensitivitet og -mekanismer.

Nedenstående tabel (Tabel 5) er en oversigt over de signifikante korrelationer. For en uddybende gennemgang af korrelationer henvises til bilag 10.

Korrelation	<i>r</i>	<i>n</i>	P-værdi ($\alpha < 0.05$)	r^2
Tryk-almometri				
VAS_max og PPT peripatellar baseline på det afficerede knæ	-0,451	27	0,018	0,2034
VAS_max og PPT peripatellart ved baseline på det non-afficerede knæ	-0,513	27	0,006	0,2632
VAS_max og PPT TA ved baseline på det afficerede knæ	-0,515	27	0,006	0,2652
VAS_max og PPT TA ved baseline på det non-afficerede knæ	-0,420	27	0,029	0,1764
VAS_max og PPT peripatellart under HNCS på det afficerede knæ	-0,472	27	0,008	0,2228
VAS_max og PPT peripatellart under HNCS på det non-afficerede knæ	-0,497	27	0,008	0,2470
VAS_max og PPT peripatellart efter HNCS på det afficerede knæ	-0,439	27	0,022	0,1927
VAS_max og PPT peripatellart efter HNCS på det non-afficerede knæ	-0,498	27	0,008	0,2480
Cuff-almometri				
VAS_max og PDT cuff ratio på det afficerede ben i cuff-målingen	0,475	27	0,012	0,2256
VAS_max og VASsum for TS på den non-afficerede side	0,500	27	0,008	0,25
Tryk-almometri overfor Cuff-almometri				
PPT peripatellar baseline og PDT ved det proksimale kammer, cuff	0,347	54	0,010	0,1204
PPT peripatellar baseline og PDT ved det distale kammer, cuff	0,354	54	0,009	0,1253
PPT peripatellar baseline og PDT ved begge kammer, cuff	0,390	54	0,004	0,1521
PPT peripatellar baseline og PTT ved det distale kammer, cuff	0,288	53	0,037	0,0829
PPT peripatellar baseline på det afficerede knæ og PDT ved det proksimale kammer, cuff	0,385	27	0,048	0,1482
PPT peripatellar baseline på det afficerede knæ og PDT ved det distale kammer, cuff	0,487	27	0,010	0,2372
PPT peripatellar baseline på det afficerede knæ og PDT ved begge kamre, cuff	0,523	27	0,005	0,2735
PPT på TA ved baseline på det non-afficerede knæ og PDT ved det proksimale kammer, cuff	0,412	27	0,033	0,1697
PPT peripatellar baseline på det afficerede knæ og PTT ved det distale kammer, cuff	0,409	27	0,034	0,1673
VASsum knæ ved PPT og VASsum ved cuff	0,352	54	0,009	0,1239
VASsum på det non-afficerede knæ ved PPT og VASsum på det non-afficerede knæ, cuff	0,414	27	0,032	0,1714
VASsum TA ved PPT og VASsum ved cuff	0,450	54	0,001	0,2025
VASsum på TA på det non-afficerede ben i PPT og VASsum på det non-afficerede knæ, cuff	0,571	27	0,002	0,3260

Tabel 5: Signifikante korrelationer for VAS, WOMAC, tryk-almometri og cuff-almometri

7. Diskussion

Dette kapitel omhandler en diskussion af materiale og metode samt resultaterne fremkommet i dette projekt. Diskussionen af resultaterne indledes med populationskarakteristika, dernæst data for tryk-almometri herunder sammenligning med det præ-operative studie samt tilhørende korrelationer. Efter dette diskuteres data fra cuff-almometri, sammenligningen mellem tryk-almometri og cuff-almometri samt tilhørende korrelationer.

I dette projekt var hovedfundene en selvoplevet reduktion i smerte og forbedring i livskvalitet hos de patienter, der havde fået en TKA. Samtidig blev der fundet forøget hyperalgesi hos OP pain sammenlignet med de to andre grupper ved måling af tryksmertetærskel ved den peripatellare baseline samt ved cuff-almometri tydende på en højere grad af central og/eller perifer sensitivisering i OP pain. Der var DNIC i alle tre grupper, men ingen forskel i DNIC mellem grupperne. Der blev fundet TS i alle tre grupper for både knæ og TA (spredning af sensitivisering) både målt med computerstyret trykalmometri og med cuff-almometri. Der blev desuden fundet SS i alle grupper, men ingen forskel mellem grupperne. De manglende forskelle i DNIC, TS og SS kan indikere, at grupperne har samme grad af central og/eller perifer sensitivisering.

7.1 Diskussion materiale og metode

Antallet af forsøgspersoner bør nævnes som en faktor, der kan have indflydelse på resultatet. Som nævnt i metodeafsnittet var der ni personer i Non OP, otte personer i OP pain og ti personer i OP no pain. Dermed er der grundet den lille sample size risiko for at begå type 2-fejl, dvs. afkræfte en hypotese der i virkeligheden er sand. Grundet det store antal sammenligninger risikeres det omvendt, at nogle af de fundne signifikante værdier skyldes tilfældigheder, såkaldt massesignifikans. Dermed risikeres altså at begå en type 1-fejl, nemlig at bekræfte en hypotese, selvom den er falsk (Lund, Røgind 2004, Kampmann, Christensen 2005). Samlet set kunne man derfor argumentere for, at undersøgelsen burde gentages på et større antal forsøgspersoner, og at resultaterne af dette projekt kunne ansues som et pilotforsøg i den henseende.

De forskellige grupper i forsøget var alle blevet inddelt ud fra operation og ud fra angivelsen af smerte, $VAS > 0$. OP pain og OP no pain var delt ud fra om forsøgspartagerne angav smerte indenfor de seneste 24 timer, hvormed forsøgspartager med VAS på 0,1, ville blive inkluderet i OP pain gruppen. Det kan diskuteres hvorvidt forsøgspartager med en VAS på 0,1 vil være påvirket af smerter i knæet. Omvendt er det grundet den subjektive vurdering af VAS , svært at definere en anden VAS -grænse for hvilken gruppe forsøgspartageren tilhører.

Forsøgspartagerne havde alle fået forklaret hvordan VAS fungerede og på hvilken måde den skulle anvendes i forsøget. Trods instruktionen var det meget forskelligt hvordan forsøgspartagerne anvendte VAS , og det kan diskuteres hvorvidt der var opnået forståelse for VAS , trods tilkendegivelse om forståelse. Et forsøg på yderligere at sikre forståelsen for VAS , kunne være at have informeret forsøgspartagerne skriftligt allerede inden forsøget, for eksempel vedlagt i indkaldelsesbrevet. Men der kan stilles spørgsmålstegn ved om det havde ændret på forsøgspartagerne forståelse for VAS .

Som nævnt i problemanalysen er brugen af tryk-almometri, specielt den håndholdte udgave, behæftet med visse usikkerhedsmomenter. Det er derfor også relevant at forholde sig til det efter projektets gennemførelse. En af problematikkerne ved det håndholdte trykalgometer, der kan supplere de allerede præsenterede, er, forsøget på at fastholde en fast trykrate vinkelret på den givne overflade. Dette gøres ved at justere det tryk, der appliceres ud fra en indikation på algometeret. Af åbenlyse årsager er den feedback-mekanisme, der ligger i brugen af indikatoren, den bedst tilgængelige, men samtidig betyder det også, at raten af det applicerede tryk varierer fra gang til gang, fra sted til sted og fra person til person. Samtidig er den registrerede PPT-værdi meget påvirkelig af selv små ændringer i det sted, hvor trykket appliceres, bl.a. på grund af sensitiviteten i huden (Graven-Nielsen, Mense et al. 2004, Kosek, Ekholm et al. 1999). De fejlkilder, der ligger i brugen af det håndholdte trykalgometer, må dog forventes at reduceres gennem gentagen brug af apparatet med en læringseffekt til følge, hvorfor apparatet kan have en vis anvendelighed grundet den høje tilgængelighed og den simple metode (Antonaci, Sand et al. 1998, Fischer 1988).

Cuff-manchetten blev som nævnt placeret på underbenet, således at midten af manchetten svarede til den mest kødfulde del af underbenet, det vil sige den mest prominente del af muskelbugen. Dette var i overensstemmelse med tidligere studier på området (Jespersen, Dreyer et al. 2007, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002a, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002b, Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2001). På trods af dette kan der stilles spørgsmålstegn ved reliabiliteten ved denne fremgangsmåde. Dette blev i nærværende projekt forsøgt omgået ved, at det var samme tester, der stod for at påsætte cuff-manchetten på alle forsøgdeltagere, hvorfor der under alle omstændigheder ikke kan stilles spørgsmålstegn ved intertester-reliabiliteten. Metodens intratester-reliabilitet er til gengæld formentlig afhængig af brugerens erfaring med apparatet, idet påsætningen ellers kan variere. Det vurderes dog, at den anvendte metode til påsætning af cuff-manchetten er den bedst tilgængelige, og at træning i brugen af apparatet vil sikre en tilfredsstillende reliabilitet.

Der bliver i forsøget foretaget seks målinger på de samme steder, og det er derfor muligt at der, grundet en perifer sensitivisering, vil være variationer i målingerne imellem. Ligeledes vil det optimale have været at foretage alle målinger tre gange, for at opnå en mere gennemsnitlig måling, da det håndholdte algometer er upræcist og der ikke skal meget til at påvirke resultatet. Desuden ville en opdeling af forsøget, således at de forløber over flere gange også have været en mulighed. Dette da tryk-almometri kunne ha haft en indflydelse på cuff-almometri, da det perifere nervesystem er vækket inden cuff-forsøget (Graven-Nielsen, Arendt-Nielsen 2008). Fælles for de ovenstående problemstillinger er det etiske aspekt. Da forsøgdeltagere alle er inkluderet på frivillig basis og ikke modtager økonomisk kompensation, vurderes det etisk forkert at afholde forsøgene over flere dage. Alle forsøgdeltagere er rekrutteret fra Frederikshavn og omegn og bruger i forvejen meget tid på transport til Aalborg for at deltage i forsøget. Samtidig varede forsøget i dens nuværende form 2-2½ timer og det vil være problematisk at forlænge forsøgets varighed, med det formål at indlægge flere gentagelser og pauser i forsøget.

7.2 Diskussion resultater

7.2.1 Populationskarakteristika

Resultaterne viste at forsøgdeltagerne i Non OP stadig var præget af smerter i knæet med VAS_max og VAS_fysisk som de højeste, hvilket passer med at Non OP havde den højeste totalscore for WOMAC. For de forsøgdeltagere som havde gennemgået en OP viste en sammenligning af smerter før og efter operation, at smerterne var signifikant mindre efter OP end før OP. Det skal dog nævnes at forsøgdeltagerne først blev spurgt efter OP omkring deres smerter før OP. Der kan derfor være usikkerhed i sammenligningen, da det beror på forsøgdeltagerne hukommelse for tidligere smertefornemmelse, hvilket medfører usikkerhed (Jørgensen, Christensen et al. 2004). Det er dog interessant at bemærke at 44% (8 ud af 18) af de opererede forsøgdeltagere stadig oplevede smerte efter operation. Dette ses også i resultaterne, hvor der ikke findes signifikant forskel mellem Non OP og OP pain. Derimod blev det fundet at OP no pain havde signifikant mindre smerter end de to andre grupper og ligeledes havde signifikant lavere WOMAC-score. Disse resultater lægger sig op af tidligere studier der angiver at 15% til 30% af opererede patienter kun opnår minimal effekt og er utilfredse med resultatet grunder smerter efter operationen (Jones, Voaklander et al. 2000, Mancuso, Salvati et al. 1997, Dickstein, Heffes et al. 1998). På trods af at 44% (8 ud af 18) af de opererede stadig oplever smerte, så angiver 88% (16 ud af 18) at de oplever en forbedret livskvalitet efter operationen. Gruppeinddelingen kan dog have haft en indflydelse idet to af forsøgdeltagerne angav en VAS<0,3, hvor det kan diskuteres om forsøgdeltagerne reelt angiver smerte eller om det har været en fejl i deres markering af VAS. Skulle det være tilfældet og at forsøgdeltagerne med VAS<0,3 reelt tilhører OP no pain vil tallet i stedet for 44%, være 33%, hvilket ligger endnu tættere på de 15-30% som tidligere nævnt (Jones, Voaklander et al. 2000, Mancuso, Salvati et al. 1997, Dickstein, Heffes et al. 1998).

7.2.2 Tryk-algometri

Resultaterne for PPT baseline viste en signifikant forskel mellem grupperne. Således var PPT-værdierne for OP pain signifikant mindre en PPT-værdierne for Non OP og OP no pain. Samtidig viste resultaterne en signifikant mindre PPT-værdi for underarmen end for peripatellar og TA. Et tidligere studie (Lundblad, Kreicbergs et al. 2008) viste at lav præ-operativt PPT kan hænge sammen med et dårligere resultat af operation, mens der i dette projekt tilsyneladende ikke kunne frembringes de samme resultater af OP. Sammenholdt med resultaterne fra Kosek og Ordeberg (Kosek, Ordeberg 2000), der antyder en formindsket perifer og/eller central sensitivisering, ville det ellers være forventeligt, at forsøgdeltagerne i OP no pain ville have en højere PPT, da disse personer ikke angiver smerte. Derimod ses det som tidligere nævnt at OP pain ligger signifikant lavere i PPT end Non OP og OP no pain. Det kan derfor diskuteres om OP har en indflydelse på den lavere PPT hos OP pain. Et studie af Imamura et al. (Imamura, Imamura et al. 2008) viste en korrelation mellem lav PPT og høj smerte intensitet, høj funktionsnedsættelse samt ringere livskvalitet. I dette projekt fandt man ligeledes korrelation mellem VAS_max og PPT baseline. Yderligere viste ovennævnte studie en signifikant lavere PPT for patienter med slidgigt i knæet overfor raske forsøgspersoner. I dette projekt har Non OP en højere PPT end den ”raske”, smertefri OP no pain, hvilket strider imod resultaterne fra Imamura et al. (Imamura, Imamura et al. 2008). Svendsen et al. (Svendsen, Jensen et al. 2005) undersøgte patienter med multiple sklerose og fandt

at patienter med smerte havde en lavere PPT og en unormal TS sammenlignet med patienter uden smerte og raske kontrolpersoner. Hvilket også er i modsætning til resultaterne i nærværende projekt.

Tilsyneladende har OP haft en indflydelse på OP pain idet de har haft en lavere PPT efter OP, mens OP no pain har bibeholdt deres PPT-niveau. OP pain og OP no pain havde ens PPT præ-OP. Resultaterne fra Kosek og Ordeberg (Kosek, Ordeberg 2000) antyder at PPT for patienter med slidgigt i hoften øges som følge af en smertelindrende operation. Modsat Kosek og Ordeberg viste resultaterne i nærværende projekt, at PPT baseline for OP no pain forblev nogenlunde den samme, hvorimod PPT baseline for OP pain var signifikant lavere. Det kan derfor se ud som om at PPT forbliver den samme på trods af OP og samtidig at PPT falder jo længere tid der er smerte. Det kan dog ikke udelukkes at en operation har medført en påvirkning af nerveforsyningen omkring knæet hos nogle af forsøgsdeltagerne. Hvilket kan have medført, at der i nærværende projekt ikke kan findes signifikant højere PPT som følge af operation. Ligeledes kan der være forskelle i anvendelsen af det håndholdte algometer mellem undersøgerne. Studier har vist en mulig bias når undersøgelser udføres af flere personer (Antonaci, Sand et al. 1998, Ohrbach, Crow et al. 1998). Data fra præ-OP og post-OP anvendt i dette projekt er blevet udført af to forskellige undersøgere, hvilket kan være en årsag til at post-målingen var mindre en præ-målingen ved PPT baseline for alle grupper. Dette på trods af at den ene af grupperne ikke længere har smerte, hvor det må forventes at disse har fået en højere tærskel for PPT. Samtidig kan forskelle i muskel hårdhed og tykkelsen af fedtvævet have en indflydelse på PPT, da det har vist sig, at PPT hænger sammen med graden af musklens opspændthed (Finocchietti, Morch et al. 2011).

Tidligere studier har anvendt HNCS til at vække DNIC hos raske forsøgspersoner ((Arendt-Nielsen, Sluka et al. 2008) og hos kroniske smertepatienter (Kosek, Ordeberg 2000, Leffler, Kosek et al. 2002). Samtidig har studier vist, at DNIC begrænses hos kroniske smertepatienter med temporomandibulære lidelser (King, Wong et al. 2009), kroniske rygsmerter (Peters, Schmidt et al. 1992), fibromyalgi (de Souza, Potvin et al. 2009, Lautenbacher, Rollman 1997) samt slidgigt i hofte ((Kosek, Ordeberg 2000, Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010) og knæ (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010). Som nævnt i afsnit 2.2.6. kan en dysfunktion i DNIC være en medvirkende årsag til de kliniske manifestationer af kroniske smerte. Derfor kunne det være centralt at genoprette DNIC samt at kunne måle en genoprettet DNIC, hvilket muligvis kunne anvendes som et effektmål af en given behandling. Kosek & Ordeberg har i den forbindelse påvist, at DNIC bliver genskabt hos patienter med slidgigt i hoften, som får en operation, der reducerer deres smerte (Kosek, Ordeberg 2000). I nærværende projekt var baseline PPT mindre end både under HNCS og efter HNCS for alle tre grupper og samtidig var der ingen signifikant forskel på gruppernes relative reduktion i PPT fra baseline til under HNCS og fra baseline til efter HNCS. Dette kunne tyde på, at DNIC var velfungerende for alle tre grupper. Dette står i kontrast til det præoperative studie, der som nævnt fandt et ikke-velfungerende DNIC i samme studiepopulation og sammenholdt med tidligere studier indikerede, at smerte påvirker DNIC i en negativ retning (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010). Dermed kan dette projekt heller ikke entydigt bekræfte Kosek & Ordebergs fund med genskabt DNIC pga. smertefrihed, på trods af at OP no pain havde velfungerende DNIC, idet de to andre grupper ligeledes havde et tilsyneladende velfungerende DNIC på trods af fortsatte smerter (Kosek, Ordeberg 2000). I forlængelse af dette blev der heller ikke fundet nogen korrelation mellem den VAS_max og de

relative ændringer i DNIC, hvilket også indikerer, at resultaterne af dette projekt ikke kan sidestilles med Kosek & Ordebergs fund. Sammenligningen af de relative forskelle i PPT fra det præoperative studie og det nærværende projekt viste samtidig også, at den post-operative forskel var højere end den præ-operative forskel for alle tre grupper fra baseline til under HNCS og fra baseline til efter HNCS, hvilket yderligere fremhæver kontrasten mellem de to studier i forhold til DNIC. Forklaringen på denne forskel er ikke åbenlys men kan muligvis ligge til grund i den begrænsede sample size, intertester-reliabilitet og/eller gruppeinddelingen efter VAS_max, hvor to af forsøgsdeltagerne i OP pain havde VAS_max < 0,3, hvorfor der kan stilles spørgsmål ved, om de burde have været placeret i OP no pain.

Samtidig viste nærværende projekt en fortsat relativ reduktion fra baseline til efter HNCS, hvilket kunne tyde på, at DNIC stadig er til stede på trods af, at smerten appliceret med cuff-manchetten på overarmen er forsvundet. Dette er i overensstemmelse med tidligere studier, der har viste varierende cuff-induceret efter-effekter på input fra dybe nociceptive afferenter (Kosek, Ordeberg 2000, Kosek, Hansson 1997, Pantaleo, Duranti et al. 1988).

Der blev i dette projekt fundet en lavere relativ forskel i PPT fra baseline til under HNCS for højre i forhold til venstre underarm, hvilket ligeledes er i overensstemmelse med tidligere studier, der indikerer, at DNIC ikke er til stede i det homotopiske område (Graven-Nielsen, Babenko et al. 1998, Svensson, Hashikawa et al. 1999).

Som nævnt i afsnit 2.2.3 forstærkes den temporale summation ved en øget central sensitivisering, og TS anses i den forbindelse som et sensitivt mål for central sensitivisering (Staud, Cannon et al. 2003, Nie, Arendt-Nielsen et al. 2006). Der blev fundet TS for både knæ og TA i alle tre grupper for både afficeret og non-afficeret side og sammenlignet med første stimulation var første signifikante stigning i VAS ved fjerde stimulation for alle grupper ved både knæ og TA for både afficeret og non-afficeret side. Dette er delvist i overensstemmelse med det præoperative studie, hvor der ligeledes var TS for de grupper, hvor forsøgsdeltagerne til dette projekt er hentet, dog var første signifikante stigning her ved det andet stimuli (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010).

Samtidig havde OP pain i nærværende projekt signifikant mindre TS end OP no pain og Non OP for både knæ og TA, når man anvender de normaliserede data. Der eksisterer til forfatterens kendskab ikke noget litteratur, der understøtter disse fund. Derfor kan der stilles spørgsmål ved, hvorvidt det er sandsynligt, at OP pain modsat OP no pain skulle have en mindre TS efter operationen. En af årsagerne til dette kunne være, at PPT for OP pain generelt lå lavere, hvorfor man kunne forestille sig, at den temporale summation ville være tilsvarende lavere. Det præ-operative studie indikerede, at patienter med slidgigt i knæet havde en mere faciliteret central sensitivisering som følge af forøget TS sammenlignet med en rask kontrolgruppe (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010). Samtidig er der fundet forøget TS hos andre patienter med smertefulde kroniske muskuloskeletale lidelser som fibromyalgi (Staud, Cannon et al. 2003, Curatolo, Petersen-Felix et al. 2001, Sørensen, Graven-Nielsen et al. 1998) og piskesmæld (Curatolo, Petersen-Felix et al. 2001), hvorfor man kunne forestille sig, at smertereducerende/smertefrigørende behandling kunne "normalisere" TS som tilfældet var i forhold til DNIC. Den direkte sammenligning mellem det præ-operative studie og nærværende projekt i

forhold til TS vha. VASsum viste udelukkende, at TA lå højere end på knæet post-operativt modsat præ-operativt, også for Non OP. Der var således ikke andre forskelle på den præ- og postoperative måling. En af årsagerne til dette kunne være at den computerstyrede måling af PPT, der blev anvendt til måling af TS var forskellig for grupperne mellem de præ- og postoperative målinger, men resultaterne må siges at være utilstrækkelige til at kunne drage en konklusion.

Som beskrevet ovenfor var der i overensstemmelse med det præoperative studie også TS for TA hos de tre grupper. I det præoperative studie blev der fundet forøget TS hos slidgigt-patienterne sammenlignet med kontrolgruppen, hvilket blev anset som et tegn på spredning af sensitivisering (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010)(Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010). Tidligere dyrestudier har påvist, at smertefuld stimulation på et bestemt receptivt område i en muskel genererer nye muskulære receptive områder væk fra det første område (Hoheisel, Mense 1990, Hoheisel, Mense et al. 1993). Spredning af sensitivisering til tilstødende spinal segmenter er blevet foreslået som årsag til dette (Mense 1994) og til spredning af smerte til større kropsområder. Dette kan derfor forklare den temporale summation i TA, idet knæene primært er innerveret fra spinal nerve L₂-L₄, mens TA modsat innerveres fra L₅-S₁ (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010).

I nærværende projekt blev der ikke fundet en forskel på TS for afficeret og non-afficeret knæ for OP pain, mens der for OP no pain var højere TS for non-afficeret side end for afficeret side og for Non OP en højere TS for afficeret side sammenlignet med non-afficeret side. Dette kunne indikere, at spredningen af sensitivisering både er ipsilateral og kontralateral for OP pain, og at operationen har reduceret den temporale summation for den afficerede side i OP no pain, eller at der ved operationen er overskåret nogle sensoriske nervegrene, hvilket kunne påvirke sensitiviteten. Samtidig kunne det skyldes, at den temporale summation var højere ipsilateralt i Non OP som følge af, at denne gruppe primært bestod af patienter, der havde en lavere VAS_max og som følge heraf måske mindre spredning i sensitivering. Men dette er dog mindre sandsynligt, idet OP pain havde signifikant mindre TS end de to andre grupper tydende på mindre central sensitivering. Andre mere plausible årsager kunne være sample size og det faktum at der i alle grupper var patienter med bilaterale smerter, hvilket kunne påvirke resultatets gyldighed.

7.2.3 Cuff-almometri

Det blev undervejs i forsøget besluttet at undersøge TS med en høj stimulationsintensitet, grundet en meget lille TS ved måling af gennemsnittet af PDT og PTT. Den statistiske udregning fandt ingen signifikant forskel mellem lav stimulationsintensitet og høj stimulationsintensitet. Både ved lav og høj stimulationsintensitet blev der fundet TS og det kan derfor diskuteres om høj stimulationsintensitet skal anvendes som en måling af TS. Det vil ikke være korrekt at udsætte patienter for en undersøgelse der involverer et øget tryk og derved et øget smerterespons, såfremt de samme resultater kan frembringes ved mindre tryk (manglende forskelle i SS mellem grupperne).

Der blev i nærværende projekt fundet en signifikant lavere PDT for de af forsøgdeltagere der, trods operation, stadig havde smerter i forhold til de forsøgdeltagere der ikke havde smerter efter operation. Det er også forventeligt eftersom den konstante smertepåvirkning kan have medført en øget perifer eller central sensitivering af nervevævet som beskrevet i afsnit 2.2.1 og 2.2.2. Jespersen (Jespersen, Dreyer et al. 2007) fandt at patienter med fibromyalgi havde en lavere PDT

end raske personer. Dette falder i tråd med dette projekt, hvor Non OP og OP pain begge havde lavere PDT end OP no pain. Dette kan derfor ses som et udtryk for at smerte kan være en årsag til lav PDT hos patienter, på trods af at cuff ratio for PDT ikke viste signifikante forskelle mellem grupperne (manglende forskelle i SS mellem grupperne).

Resultaterne for PTT viste at der kunne opnås SS for begge kamre under forsøget, gældende for alle grupper. Dette er i tråd med Polianskis studie (Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002b) der ved forsøg på raske person fandt en lavere PTT ved begge kamre kontra tryk i enkelt kammer. Ligeledes fandt Polianskis (Polianskis, Graven-Nielsen et al. 2002a) i et andet studie at lokal anæstesi medfører en øgning i PTT og at muskel-hyperalgesi medfører en formindskning af PTT hos raske forsøgspersoner. Det må derfor antages at cuff-almometri kan anvendes til måling af SS hos patienter med slidgigt i knæet. På trods af signifikante resultater for PTT, kunne der ved cuff ratio for PTT ikke findes signifikante forskelle mellem grupperne.

Der blev fundet TS for alle tre grupper for både afficeret og non-afficeret side og sammenlignet med første stimulation var første signifikante stigning i VAS ved fjerde stimulation for alle grupper for både afficeret og non-afficeret side. Samtidig havde både OP pain og OP no pain en lavere TS end Non OP. Dette kunne antyde, at operationen havde en positiv effekt på den temporale summation og dermed den centrale sensitivering. Resultaterne er dog ikke i overensstemmelse med resultaterne fra det computerstyrede tryk-almometer, hvorfor man kan stille spørgsmålstejn ved, om dette skyldes, at cuff-almometeret er bedre til at måle TS end tryk-almometeret eller nogle af de tidligere beskrevne metodiske årsager. Sammenlignes med Kosek & Ordebergs fund i forhold til DNIC ville det være mere naturligt, at OP no pain var signifikant mindre end begge de to andre grupper, idet det var smerten og ikke selve operationen, der virkede til at være afgørende for resultaterne i det tidligere studie (Kosek, Ordeberg 2000). Dermed kan nogle af de tidligere præsenterede metodiske årsager, herunder at PDT samt PTT er mindre for OP pain end for de to andre grupper, have indflydelse på størrelsen af den temporale summation og forklare, hvorfor OP pain ikke er signifikant højere end OP no pain. Omvendt blev der ved flere af parametrene fundet positiv korrelation mellem VASsum for PPT og for cuff, hvilket antyder, at der er en sammenhæng, om end med varierende r^2 .

I nærværende projekt blev der ikke fundet en forskel på TS for afficeret og non-afficeret knæ for OP pain og OP no pain, mens der for Non OP var højere TS for afficeret side end for non-afficeret side. Dette kunne indikere, at spredningen af sensitivering både er ipsilateral og kontralateral for OP pain og OP no pain, modsat i Non OP, hvor den temporale summation var højere ipsilateralt muligvis som følge af, at denne gruppe primært bestod af patienter, der havde en lavere VAS_max og som følge heraf måske mindre spredning i sensitivering. Som det var tilfældet ovenfor ville det dog være mere sandsynligt, at OP pain og Non OP havde en større spredning som følge af central sensitivering grundet deres vedvarende smerte. Resultaternes manglende overensstemmelse med det forventede kan underbygges med den manglende konvergens med resultaterne fra TS med trykalmometri samt en positiv korrelation mellem VAS_max og VASsum på den non-afficerede side. Andre mere plausible årsager kunne derfor være nogle af de metodiske årsager nævnt i de ovenforstående afsnit.

8. Konklusion

På baggrund af nærværende projekt var det ikke muligt entydigt at udvikle en protokol til kvantitativ evaluering af smertemekanismer herunder sensoriske manifestationer som supplement til den kliniske smertevurdering hos patienter med slidgigt i knæet. I problemanalysen blev det vurderet at tryk-almometri og cuff-almometri var de metoder der havde størst potentiale for anvendelse og implementering i klinisk praksis, som en del af en multimodal undersøgelse af patienter med slidgigt i knæet. Grundet cuff-almometerets størrelse, den korte undersøgelsestid og korte oplæringstid vurderedes det som udgangspunkt at være den bedste metode af de to. Begge metoder var i stand til at påvise smertemekanismer. Tryk-almometri påviste hyperalgesi, DNIC, TS samt spredning af sensitivisering, mens cuff-almometri påviste hyperalgesi, SS, TS samt spredning af sensitivisering hos forsøgsparticipanterne. På trods af dette var der kun i begrænset omfang overensstemmelser med tidligere undersøgelser af de nævnte smertemekanismer og de præoperative resultater, hvorfor der på baggrund af dette projekt ikke kan udvikles en pålidelig protokol til klinisk smertevurdering af patienter med slidgigt i knæet. Projektet har dog bidraget til et mere nuanceret billede af patientgruppen og resultaterne kan anvendes til at understøtte fremtidige studier.

9. Perspektivering

Cuff-almometri har potentialitet til at indgå i en klinisk smertevurdering af patienter med slidgigt i knæet. Det er dog nødvendig med yderligere studier, der sammenligner homogene grupper med større sample size, end tilfældet var i dette projekt. Dette kunne for eksempel være en undersøgelse, der sammenligner slidgigtspatienter med en prædefineret VAS-score og en køns- og aldersmatchet kontrolgruppe uden smerte (Neziri, Scaramozzino et al. 2011). Et andet interessant studie kunne være et interventionsstudie, der undersøgte effekten af en smertereducerende behandling ved hjælp af cuff-almometri. Begge de foreslåede studier kan medvirke til, at der opnås en større indsigt i metodens evne til at afdække smertemekanismer og differentiere mellem grupper med forskellige karakteristika.

Dette projekt understreger nødvendigheden af at udvikle et bedre alternativ til de allerede eksisterende metoder til vurdering af smerte hos patienter med slidgigt i knæet.

10. Referenceliste

- ANTONACI, F., SAND, T. and LUCAS, G.A., 1998. Pressure algometry in healthy subjects: inter-examiner variability. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*, **30**(1), pp. 3-8.
- ARENDDT-NIELSEN, L., 2009. Måling af smerter. In: J.B. DAHL, L. ARENDT-NIELSEN and T. STAEHELIN JENSEN, eds, *Smerter: baggrund, evidens og behandling*. 2. udgave edn. Kbh.: FADL, pp. 35-51.
- ARENDDT-NIELSEN, L. and MOGENSEN, T., 2009. Klinisk smertemåling. In: J.B. DAHL, L. ARENDT-NIELSEN and T. STAEHELIN JENSEN, eds, *Smerter: baggrund, evidens og behandling*. 2. udgave edn. Kbh.: FADL, pp. 53-60.
- ARENDDT-NIELSEN, L., NIE, H., LAURSEN, M.B., LAURSEN, B.S., MADELEINE, P., SIMONSEN, O.H. and GRAVEN-NIELSEN, T., 2010. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, **149**(3), pp. 573-581.
- ARENDDT-NIELSEN, L., SLUKA, K.A. and NIE, H.L., 2008. Experimental muscle pain impairs descending inhibition. *Pain*, **140**(3), pp. 465-471.
- ARENDDT-NIELSEN, L. and YARNITSKY, D., 2009. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, **10**(6), pp. 556-572.
- BAJAJ, P., GRAVEN-NIELSEN, T. and ARENDT-NIELSEN, L., 2001. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain*, **93**(2), pp. 107-114.
- BEECHER, H.K., 1959. *Measurement of Subjective Responses*. New York: Oxford University Press.
- BELLAMY, N., 2002. WOMAC: a 20-year experiential review of a patient-centered self-reported health status questionnaire. *The Journal of rheumatology*, **29**(12), pp. 2473-2476.
- BJORDAL, J.M., KLOVNING, A., LJUNGGREN, A.E. and SLØRDAL, L., 2007. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *European journal of pain*, **11**(2), pp. 125-138.
- BLIDDAL, H., JACOBSEN, S. and SØBALLE, K., 2006. Degenerative ledsygdomme. In: J. PØDENPHANT, S. JACOBSEN, C. MANNICHE, K. STEENGAARD-PEDERSEN and U. TARP, eds, *Reumatologi: opslags- og lærebog om diagnostik, behandling og forebyggelse af bevægeapparatets medicinske sygdomme*. 2. udgave edn. Kbh.: FADL, pp. 25-54.
- BRANDT, K.D., RADIN, E.L., DIEPPE, P.A. and VAN DE PUTTE, L., 2006. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **65**(10), pp. 1261-1264.
- CALLAHAN, C.M., DRAKE, B.G., HECK, D.A. and DITTUS, R.S., 1994. Patient outcomes following tricompartmental total knee. A metaanalysis. *JAMA- Journal of the american medical association*, **271**(17), pp. 1349-1357.
- CATHCART, S., WINEFIELD, A.H., ROLAN, P. and LUSHINGTON, K., 2009. Reliability of temporal summation and diffuse noxious inhibitory control. *Pain research & management : the journal of the Canadian Pain Society*, **14**(6), pp. 433-438.
- CURATOLO, M., PETERSEN-FELIX, S., ARENDT-NIELSEN, L., GIANI, C., ZBINDEN, A.M. and RADANOV, B.P., 2001. Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *The Clinical journal of pain*, **17**(4), pp. 306-315.

DANSKE FYSIOTERAPEUTER, 01-09-2009, 2009a-last update, Smertemåling [Homepage of Danske Fysioterapeuter], [Online]. Available: <http://fysio.dk/fafo/Maleredskaber/Maleredskaber-alfabetisk/Smertemaling/> [03/08, 2011].

DANSKE FYSIOTERAPEUTER, 20.08.2009, 2009b-last update, WOMAC [Homepage of Danske Fysioterapeuter], [Online]. Available: <http://fysio.dk/fafo/Maleredskaber/Maleredskaber-alfabetisk/WOMAC/> [03/17, 2011].

DANSKE FYSIOTERAPEUTER, 05.2005, 2005-last update, Smertetegning (Pain Drawing) [Homepage of Danske Fysioterapeuter], [Online]. Available: <http://fysio.dk/upload/graphics/PDF-filer/Maleredskaber/smertegning.PDF> [17.03.2011, 2011].

DAWSON, J., LINSELL, L., ZONDERVAN, K., ROSE, P., RANDALL, T., CARR, A. and FITZPATRICK, R., 2004. Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. *Rheumatology (Oxford, England)*, **43**(4), pp. 497-504.

DE SOUZA, J.B., POTVIN, S., GOFFAUX, P., CHAREST, J. and MARCHAND, S., 2009. The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid depressive symptoms. *The Clinical journal of pain*, **25**(2), pp. 123-127.

DICKSTEIN, R., HEFFES, Y., SHABTAI, E.I. and MARKOWITZ, E., 1998. Total knee arthroplasty in the elderly: Patients' self-appraisal 6 and 12 months postoperatively. *Gerontology*, **44**(4), pp. 204-210.

DREWES, A.M., HELWEG-LARSEN, S., PETERSEN, P., BRENNUM, J., ANDREASEN, A., POULSEN, L.H. and JENSEN, T.S., 1993. McGill Pain Questionnaire translated into Danish: experimental and clinical findings. *The Clinical journal of pain*, **9**(2), pp. 80-87.

EDWARDS, R.R., SARLANI, E., WESSELMANN, U. and FILLINGIM, R.B., 2005. Quantitative assessment of experimental pain perception: multiple domains of clinical relevance. *Pain*, **114**(3), pp. 315-319.

FEINSTEN, B., LANGTON, J.N., JAMESON, R.M. and SCHILLER, F., 1954. Experiments on pain referred from deep somatic tissues. *The Journal of bone and joint surgery.American volume*, **36-A**(5), pp. 981-997.

FELSON, D.T., 2005. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*, **17**(5), pp. 624-628.

FINOCCHIETTI, S., MORCH, C.D., ARENDT-NIELSEN, L. and GRAVEN-NIELSEN, T., 2011. Effects of adipose thickness and muscle hardness on pressure pain sensitivity. *The Clinical journal of pain*, **27**(5), pp. 414-424.

FISCHER, A.A., 1988. Documentation of myofascial trigger points. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **69**(4), pp. 286-291.

GASSER, H.S., 1935. Conduction in nerves in relation to fiber types. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, **15**, pp. 35-59.

GIFT, A.G., 1989. Visual analogue scales: measurement of subjective phenomena. *Nursing research*, **38**(5), pp. 286-288.

GRACELY, R.H., 2006. Studies of pain in human subjects. In: S.B. MCMAHON and M. KOLTZENBURG, eds, *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5 edn. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone, pp. 267-289.

GRAVEN-NIELSEN, T. and ARENDT-NIELSEN, L., 2008. Human models and clinical manifestations of musculoskeletal pain and pain-motor interactions. In: T. GRAVEN-NIELSEN, L. ARENDT-NIELSEN and S. MENSE, eds, *Fundamentals of musculoskeletal pain*. Seattle: IASP Press, pp. 155-183.

- GRAVEN-NIELSEN, T., ARENDT-NIELSEN, L., SVENSSON, P. and JENSEN, T.S., 1997. Experimental muscle pain: A quantitative study of local and referred pain in humans following injection of hypertonic saline. *Journal of Musculoskeletal Pain*, **5**(1), pp. 49-69.
- GRAVEN-NIELSEN, T., KENDALL, S.A., HENRIKSSON, K.G., BENGTSSON, M., SÖRENSEN, J., JOHNSON, A., GERDLE, B. and ARENDT-NIELSEN, L., 2000. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, **85**(3), pp. 483-491.
- GRAVEN-NIELSEN, T., SERGERDAHL, M., SVENSSON, P. and ARENDT-NIELSEN, L., 2010. Methods for induction and assessment of pain in humans with clinical and pharmacological examples. In: L. KRUGER, ed, *Methods in Pain Research*. USA: CRC Press, pp. 263-304.
- GRAVEN-NIELSEN, T., 2006. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. *Scandinavian journal of Rheumatology*, **35**(Suppl. 122), pp. 1-43.
- GRAVEN-NIELSEN, T., ARENDT-NIELSEN, L., SVENSSON, P. and JENSEN, T.S., 1997. Stimulus-response functions in areas with experimentally induced referred muscle pain--a psychophysical study. *Brain research*, **744**(1), pp. 121-128.
- GRAVEN-NIELSEN, T., BABENKO, V., SVENSSON, P. and ARENDT-NIELSEN, L., 1998. Experimentally induced muscle pain induces hypoalgesia in heterotopic deep tissues, but not in homotopic deep tissues. *Brain research*, **787**(2), pp. 203-210.
- GRAVEN-NIELSEN, T., MENSE, S. and ARENDT-NIELSEN, L., 2004. Painful and non-painful pressure sensations from human skeletal muscle. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale*, **159**(3), pp. 273-283.
- GRAVEN-NIELSEN, T. and ARENDT-NIELSEN, L., 2010. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nature reviews Rheumatology*, **6**(10), pp. 599-606.
- HELWEG-LARSEN, K., 2009. *Slidgigt: forekomst og risikofaktorer: udviklingen i Danmark*. Kbh.: Statens Institut for Folkesundhed.
- HENRIKSEN, M., 2006. *The significance of pain in knee joint loading during walking*, Aalborg University Denmark.
- HOHEISEL, U. and MENSE, S., 1990. Response behaviour of cat dorsal horn neurones receiving input from skeletal muscle and other deep somatic tissues. *The Journal of physiology*, **426**, pp. 265-280.
- HOHEISEL, U., MENSE, S., SIMONS, D.G. and YU, X.M., 1993. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? *Neuroscience letters*, **153**(1), pp. 9-12.
- IGGO, A., 1978. The physiological interpretation of electrical stimulation of the nervous system. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, **(34)**(34), pp. 335-341.
- IMAMURA, M., IMAMURA, S.T., KAZIYAMA, H.H., TARGINO, R.A., HSING, W.T., DE SOUZA, L.P., CUTAIT, M.M., FREGNI, F. and CAMANHO, G.L., 2008. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis and Rheumatism*, **59**(10), pp. 1424-1431.
- JENSEN, M.P. and KAROLY, P., 2011. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: D.C. TURK and R. MELZACK, eds, *Handbook of pain assessment*. Third edition edn. New York: Guilford Press, pp. 19-44.
- JENSEN, T.S., DAHL, J.B., ARENDT-NIELSEN, L. and BAK, F.W., 2009. Smertefysiologi. In: T.S. JENSEN, J.B. DAHL and L. ARENDT-NIELSEN, eds, *Smertter: baggrund, evidens og behandling*. 2. udgave edn. Kbh.: FADL, pp. 23-36.

- JESPERSEN, A., DREYER, L., KENDALL, S., GRAVEN-NIELSEN, T., ARENDT-NIELSEN, L., BLIDDAL, H. and DANNESKIOLD-SAMSOE, B., 2007. Computerized cuff pressure algometry: A new method to assess deep-tissue hypersensitivity in fibromyalgia. *Pain*, **131**(1-2), pp. 57-62.
- JONES, C.A., VOAKLANDER, D.C., JOHNSTON, D.W. and SUAREZ-ALMAZOR, M.E., 2000. Health related quality of life outcomes after total hip and knee arthroplasties in a community based population. *Journal of Rheumatology*, **27**(7), pp. 1745-1752.
- JØRGENSEN, T., CHRISTENSEN, E. and KAMPMANN, J.P., 2004. *Klinisk forskningsmetode: en grundbog*. 2. udgave edn. [Kbh.]: Munksgaard Danmark.
- KAMPMANN, J.P. and CHRISTENSEN, E., 2005. Statistik. In: T. JØRGENSEN, E. CHRISTENSEN and J.P. KAMPMANN, eds, *Klinisk forskningsmetode: en grundbog*. 2. udgave edn. [Kbh.]: Munksgaard Danmark, pp. 149-193.
- KELLGREN, J.H., 1938. Observations on referred pain arising from muscle. *Clinical Science*, **3**(2), pp. 175-190.
- KING, C.D., WONG, F., CURRIE, T., MAUDERLI, A.P., FILLINGIM, R.B. and RILEY, J.L., 3RD, 2009. Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with Irritable Bowel Syndrome and Temporomandibular Disorder. *Pain*, **143**(3), pp. 172-178.
- KORNAAT, P.R., BLOEM, J.L., CEULEMANS, R.Y., RIYAZI, N., ROSENDAAL, F.R., NELISSEN, R.G., CARTER, W.O., HELLIO LE GRAVERAND, M.P. and KLOPPENBURG, M., 2006. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*, **239**(3), pp. 811-817.
- KOSEK, E., EKHOLM, J. and HANSSON, P., 1999. Pressure pain thresholds in different tissues in one body region. The influence of skin sensitivity in pressure algometry. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*, **31**(2), pp. 89-93.
- KOSEK, E. and HANSSON, P., 1997. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*, **70**(1), pp. 41-51.
- KOSEK, E. and ORDEBERG, G., 2000. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*, **88**(1), pp. 69-78.
- LAURSEN, R.J., GRAVEN-NIELSEN, T., JENSEN, T.S. and ARENDT-NIELSEN, L., 1999. The effect of compression and regional anaesthetic block on referred pain intensity in humans. *Pain*, **80**(1-2), pp. 257-263.
- LAUTENBACHER, S. and ROLLMAN, G.B., 1997. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *The Clinical journal of pain*, **13**(3), pp. 189-196.
- LAXAFOSS, E., JACOBSEN, S., GOSVIG, K.K. and SONNE-HOLM, S., 2010. Case definitions of knee osteoarthritis in 4,151 unselected subjects: relevance for epidemiological studies: the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Skeletal radiology*, **39**(9), pp. 859-866.
- LEFFLER, A.S., KOSEK, E., LERNDAL, T., NORDMARK, B. and HANSSON, P., 2002. Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *European journal of pain (London, England)*, **6**(2), pp. 161-176.
- LEQUESNE, M.G. and MAHEU, E., 2003. Clinical and radiological evaluation of hip, knee and hand osteoarthritis. *Aging clinical and experimental research*, **15**(5), pp. 380-390.
- LUND, H., 2008. Artrose. In: N. BEYER, H. LUND and K. KLINGE, eds, *Træning i forebyggelse, behandling og rehabilitering*. 1. udgave edn. Kbh.: Munksgaard Danmark, pp. 251-258.

- LUND, H. and RØGIND, H., 2004. *Statistik i ord*. 1. udgave edn. Kbh.: Munksgaard Danmark.
- LUNDBLAD, H., KREICBERGS, A. and JANSSON, K.A., 2008. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, **90**(2), pp. 166-171.
- MADELEINE, P., LUNDAGER, B., VOIGT, M. and ARENDT-NIELSEN, L., 1998. Sensory manifestations in experimental and work-related chronic neck-shoulder pain. *European journal of pain*, **2**(3), pp. 251-260.
- MANCUSO, C.A., SALVATI, E.A., JOHANSON, N.A., PETERSON, M.G. and CHARLSON, M.E., 1997. Patients' expectations and satisfaction with total hip arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*, **12**(4), pp. 387-396.
- MANNONI, A., BRIGANTI, M.P., DI BARI, M., FERRUCCI, L., COSTANZO, S., SERNI, U., MASOTTI, G. and MARCHIONNI, N., 2003. Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study in Dicomano, Italy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **62**(6), pp. 576-578.
- MARIBO, T., 11.2005, 2005-last update, Vurdering af Visuel Analog Skala (VAS) [Visual Analogue Scale] til vurdering af smerteintensitet. [Homepage of Danske Fysioterapeuter], [Online]. Available: http://fysio.dk/Upload/Graphics/PDF-filer/Maaleredskaber/VAS_Videnskabelig_vurdering_2005.pdf [03/17, 2011].
- MARTINDALE, J.C., WILSON, A.W., REEVE, A.J., CHESSELL, I.P. and HEADLEY, P.M., 2007. Chronic secondary hypersensitivity of dorsal horn neurones following inflammation of the knee joint. *Pain*, **133**(1-3), pp. 79-86.
- MCCMAHON, S.B. and KOLTZENBURG, M., 2006. *Wall and Melzack's textbook of pain*. 5th ed. edn. Elsevier /Churchill Livingstone.
- MELZACK, R., 1987. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*, **30**(2), pp. 191-197.
- MELZACK, R., 1975. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, **1**(3), pp. 277-299.
- MENSE, S., 1994. Referral of muscle pain: new aspects. *APS J*, **3**, pp. 1-9.
- MICHAUX, G., ANTON, F., ERPELDING, N. and STREFF, A., 2010. Comments on "Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing" by Yarnitsky et al., 14 (4), 339. *European journal of pain (London, England)*, **14**(10), pp. 1068-9; author reply 1070.
- NEOGI, T., NIU, J., ARENDT-NIELSEN, L., SCHOLZ, J., FREY-LAW, L., WOOLF, C., ZHANG, Y., BRADLEY, L., NEVITT, M. and FELSON, D., 2010. Central sensitization in knee OA: Preliminary results from the MOST study. *Osteoarthritis and cartilage*, **18**(Suppl. 2), pp. S23.
- NEUGEBAUER, V., LUCKE, T. and SCHAIBLE, H.G., 1993. N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists block the hyperexcitability of dorsal horn neurons during development of acute arthritis in rats knee-joint. *Journal of Neurophysiology*, **70**(4), pp. 1365-1377.
- NEZIRI, A.Y., CURATOLO, M., NÜESCH, E., SCARAMOZZINO, P., ANDERSEN, O.K., ARENDT-NIELSEN, L., and JÜNI, P., 2011. Factor analysis of responses to thermal, electrical, and mechanical painful stimuli supports the importance of multi-modal pain assessment. *Pain*, .
- NEZIRI, A.Y., SCARAMOZZINO, P., ANDERSEN, O.K., DICKENSON, A.H., ARENDT-NIELSEN, L. and CURATOLO, M., 2011. Reference values of mechanical and thermal pain tests in a pain-free population. *European journal of pain (London, England)*, **15**(4), pp. 376-383.

- NIE, H., ARENDT-NIELSEN, L., ANDERSEN, H. and GRAVEN-NIELSEN, T., 2005. Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, **6**(6), pp. 348-355.
- NIE, H., ARENDT-NIELSEN, L., MADELEINE, P. and GRAVEN-NIELSEN, T., 2006. Enhanced temporal summation of pressure pain in the trapezius muscle after delayed onset muscle soreness. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale*, **170**(2), pp. 182-190.
- ODDING, E., VALKENBURG, H.A., ALGRA, D., VANDENOUWELAND, F.A., GROBBEE, D.E. and HOFMAN, A., 1998. Associations of radiological osteoarthritis of the hip and knee with locomotor disability in the Rotterdam Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **57**(4), pp. 203-208.
- OHRBACH, R., CROW, H. and KAMER, A., 1998. Examiner expectancy effects in the measurement of pressure pain thresholds. *Pain*, **74**(2-3), pp. 163.
- O'NEILL, S., MANNICHE, C., GRAVEN-NIELSEN, T. and ARENDT-NIELSEN, L., 2007. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *European journal of pain*, **11**(4), pp. 415-420.
- PANTALEO, T., DURANTI, R. and BELLINI, F., 1988. Effects of heterotopic ischemic pain on muscular pain threshold and blink reflex in humans. *Neuroscience letters*, **85**(1), pp. 56-60.
- PEAT, G., MCCARNEY, R. and CROFT, P., 2001. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **60**(2), pp. 91-97.
- PETERS, M.L., SCHMIDT, A.J., VAN DEN HOUT, M.A., KOOPMANS, R. and SLUIJTER, M.E., 1992. Chronic back pain, acute postoperative pain and the activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*, **50**(2), pp. 177-187.
- POLJANSKIS, R., 2002. *Computerized cuff pressure algometry*. Aalborg: Center for Sensory-Motor Interaction, Laboratory for Experimental Pain Research, Aalborg University.
- POLJANSKIS, R., GRAVEN-NIELSEN, T. and ARENDT-NIELSEN, L., 2002a. Pressure-pain function in desensitized and hypersensitized muscle and skin assessed by cuff algometry. *Journal of Pain*, **3**(1), pp. 28-37.
- POLJANSKIS, R., GRAVEN-NIELSEN, T. and ARENDT-NIELSEN, L., 2002b. Spatial and temporal aspects of deep tissue pain assessed by cuff algometry. *Pain*, **100**(1-2), pp. 19-26.
- POLJANSKIS, R., GRAVEN-NIELSEN, T. and ARENDT-NIELSEN, L., 2001. Computer-controlled pneumatic pressure algometry - a new technique for quantitative sensory testing. *European journal of pain*, **5**(3), pp. 267-277.
- SCHAIBLE, H.G., 2004. Spinal mechanisms contributing to joint pain. *Novartis Foundation symposium*, **260**, pp. 4-22; discussion 22-7, 100-4, 277-9.
- SCHIBYE, B. and KLAUSEN, K., 2005. *Menneskets fysiologi: hvile og arbejde. 2.* [i.e. 3.] udgave edn. Kbh.: FADL.
- SMOF, 04-03-2011, 2011-last update, Smerte og fysioterapi [Homepage of Danske Fysioterapeuter], [Online]. Available: <http://www.smof.dk/> [08/03, 2011].
- SØRENSEN, J., GRAVEN-NIELSEN, T., HENRIKSSON, K.G., BENGTSSON, M. and ARENDT-NIELSEN, L., 1998. Hyperexcitability in fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, **25**(1), pp. 152-155.
- STAUD, R., CANNON, R.C., MAUDERLI, A.P., ROBINSON, M.E., PRICE, D.D. and VIERCK, C.J.J., 2003. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*, **102**(1-2), pp. 87-95.

- STEENGAARD-PEDERSEN, K. and BLIDDAL, H., 2009. Smerter ved reumatologiske sygdomme. In: J.B. DAHL, L. ARENDT-NIELSEN and T. STAEHELIN JENSEN, eds, *Smerter: baggrund, evidens og behandling*. 2. udgave edn. Kbh.: FADL, pp. 219-238.
- STOLEE, P., HILLIER, L.M., ESBAUGH, J., BOL, N., MCKELLAR, L. and GAUTHIER, N., 2005. Instruments for the assessment of pain in older persons with cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, **53**(2), pp. 319-326.
- STOLINE, M.R., 1981. The status of multiple comparisons - simultaneous estimation of all pairwise comparisons in one-way ANOVA designs. *American Statistician*, **35**(3), pp. 134-141.
- SUNDHEDSSTYRELSEN, 2007. *Referenceprogram for behandling af knæartrose*. København: Sundhedsstyrelsen.
- SVENDSEN, K.B., JENSEN, T.S., HANSEN, H.J. and BACH, F.W., 2005. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*, **114**(3), pp. 473-481.
- SVENSSON, P., ARENDT-NIELSEN, L., NIELSEN, H. and LARSEN, J.K., 1995. Effect of chronic and experimental jaw muscle pain on pain-pressure thresholds and stimulus-response curves. *Journal of orofacial pain*, **9**(4), pp. 347-356.
- SVENSSON, P., HASHIKAWA, C.H. and CASEY, K.L., 1999. Site- and modality-specific modulation of experimental muscle pain in humans. *Brain research*, **851**(1-2), pp. 32-38.
- TURK, D.C. and MELZACK, R., 2011. *Handbook of pain assessment*. 3. ed. edn. New York: Guilford Press.
- VAN SAASE, J.L., VAN ROMUNDE, L.K., CATS, A., VANDENBROUCKE, J.P. and VALKENBURG, H.A., 1989. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **48**(4), pp. 271-280.
- WEN, Y.R., WANG, C.C., YEH, G.C., HSU, S.F., HUANG, Y.J., LI, Y.L. and SUN, W.Z., 2010. DNIC-mediated analgesia produced by a supramaximal electrical or a high-dose formalin conditioning stimulus: roles of opioid and alpha2-adrenergic receptors. *Journal of Biomedical Science*, **17**(1), pp. 19.
- YARNITSKY, D., ARENDT-NIELSEN, L., BOUHASSIRA, D., EDWARDS, R.R., FILLINGIM, R.B., GRANOT, M., HANSSON, P., LAUTENBACHER, S., MARCHAND, S. and WILDER-SMITH, O., 2010. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *European journal of pain (London, England)*, **14**(4), pp. 339.
- ZHANG, W., MOSKOWITZ, R.W., NUKI, G., ABRAMSON, S., ALTMAN, R.D., ARDEN, N., BIERMA-ZEINSTRAS, S., BRANDT, K., CROFT, P., DOHERTY, M., DOUGADOS, M., HOCHBERG, M., HUNTER, D.J., KWOK, K., LOHMANDER, L.S. and TUGWELL, P., 2007. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, **15**(9), pp. 981-1000.

11. Bilagsliste

- 1. Protokol
- 2. Litteratursøgning
- 3. CRF
- 4. Deltagerinformation
- 5. Forsøgspersoners rettigheder
- 6. Samtykkeerklæring
- 7. Datablad for håndholdt algometer (CD)
- 8. Beskrivelse af QQ-plot (CD)
- 9. Beskrivelse af statistik (CD)
- 10. Beskrivelse af Korrelation (CD)
- 11. Protokol for studiet: ”Smertemåling på patienter med slidgigt i knæ før og efter operation med total knæ protese”(CD)

BILAG 1: FORSØGSPROTOKOL

Protokoltitel

Kvantitativ smertemåling af patienter med slidgigt i knæet.

Projektansvarlige: Søren Thorgaard Skou, thorgaardskou@hotmail.com, 40 68 32 17

Lasse Lengsø, lasse.lengsoe@gmail.com, 23 41 65 45

Specialestuderende ved kandidatuddannelsen i Klinisk Videnskab og Teknologi, Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet.

INDHOLDSFORTEGNELSE

BILAG 1: FORSØGSPROTOKOL.....	I
Indholdsfortegnelse	II
1. Formål.....	III
2. Sted og tid for projektets udførelse.....	III
3. Undersøgere og forfatterrækkefølge.....	III
4. Sponsor.....	III
5. Baggrund og formål.....	IV
6. Materiale.....	VI
7. Metode.....	VI
7.1. Pilotforsøg.....	VI
7.2. Forsøgsdesign.....	VI
8. Måleparametre.....	VI
9. Undersøgelsens praktiske gennemførelse.....	VII
9.1 Forsøgets forløb.....	VIII
9.1.1 Første del.....	VIII
9.1.2 Anden del.....	VIII
9.1.3 Tredje del.....	X
10. Databehandling.....	XII
10.1. Personfølsomme data.....	XII
11. Statistik.....	XII
12. Tidsplan.....	XII
13. Etik.....	XIII
13.1. Risici og ulemper.....	XIII
14. Forsikringsmæssige forhold.....	XIII
15. Rettigheder.....	XIV
16. Offentliggørelse.....	XIV
17. Referenceliste.....	XV
Bilag 2: Litteratursøgning.....	XVIII
Bilag 3: CRF.....	XXIII
Bilag 4: Deltagerinformation.....	XXXVI
Bilag 5: Forsøgspersoners rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt.....	XXXIX
Bilag 6: Samtykkeerklæring.....	XL

1. FORMÅL

Formålet med dette eksperimentielle laboratoriestudie er at udvikle og afprøve en protokol til kvantitativ smertemåling af patienter med slidgigt i knæet. Der vil i den forbindelse blive foretaget en sammenligning mellem patienter, der har fået indsat TKA (\pm smerte) og patienter, der ikke har fået indsat TKA (+smerte).

2. STED OG TID FOR PROJEKTETS UDFØRELSE

Projektet vil blive udført på Center for Sanses-Motorisk Interaktion, Aalborg Universitet, Fredrik Bajers Vej 7D, bygning D2-113, 9220 Aalborg Ø fra 01.02.11-30.03.11.

3. UNDERSØGERE OG FORFATTERRÆKKEFØLGE

- Projektansvarlig, Søren Thorgaard Skou (STS), Fysioterapeut, Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet. Fredrik Bajers Vej 7-D2 9220 Aalborg. Tlf. 40 68 32 17.
- Projektansvarlig, Dataansvarlig, Lasse Lengsø (LL), Fysioterapeut, Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet. Fredrik Bajers Vej 7-D2 9220 Aalborg. Tlf. 23 41 65 45.
- Klinisk ansvarlig, Mogens Berg Laursen (MBL), overlæge, lektor, ph.d., Ortopædkirurgisk Forskningsenhed, Region Nordjylland.
- Thomas Graven-Nielsen (TGN), professor, Dr Med Sci, ph.d, Institut for Medicin og Sundhedsteknologi – Aalborg Universitet, Center for Sanses-motorisk Interaktion.

Rollefordeling

Instruktør (STS): Informerer og instruerer forsøgspartageren i forsøget og er dermed den direkte kontakt til forsøgspartageren. Registrerer og udfylder CRF. Udfører forsøgets forskellige dele ud fra protokollen.

Dataansvarlig og Proctor (LL): Kontrollerer og overvåger, at afviklingen af forsøget følger protokollen og sikrer korrekt dataindsamling samt opbevaring af data. Påsætter cuff i alle delforsøg. Sikrer desuden at evt. bias noteres.

4. SPONSOR

Projektet er en del af et større projekt, hvortil der er opnået støtte fra Gigtforeningen med kr. 500.000. Ingen af undersøgerne har økonomiske interesser i private firmaer, fonde eller andre parter med interesse i projektet.

5. BAGGRUND OG FORMÅL

Osteoartrose (OA) i knæet er den hyppigst behandlingskrævende degenerative ledsygdom og samtidig den, der er forbundet med de største samfundsmæssige omkostninger (Sundhedsstyrelsen 2007). Prævalensen for OA i knæet varierer betydeligt alt afhængig af, om sygdommen defineres ud fra både symptomer og radiologiske forandringer eller kun ud fra de radiologiske forandringer (Zhang, Moskowitz et al. 2007). Dette skal samtidig ses i relation til, at der i flere studier ikke er fundet nogen klar sammenhæng mellem graden af de radiologiske fund, de subjektive symptomer og de kliniske fund (Sundhedsstyrelsen 2007, Odding, Valkenburg et al. 1998, Felson 2005, Kornaat, Bloem et al. 2006). Dog har et nyt større studie fundet en sammenhæng mellem selv-rapporteret knæsmerte og de radiologiske forandringer (Laxafoss, Jacobsen et al. 2010). Der er tidligere beskrevet en forekomst af symptomatisk OA i knæet på ca. 30-33 % hos hjemmeboende ældre over 65år (Dawson, Linsell et al. 2004, Mannoni, Briganti et al. 2003), mens op mod 40 % hos kvinder og 25 % hos mænd i alderen 60-70år har OA i knæet baseret på radiologisk diagnostik (van Saase, van Romunde et al. 1989). I en fremskrivning foretaget af Statens Institut for Folkesundhed ses der pga. den demografiske udvikling med flere ældre og et stigende antal overvægtige en stigende forekomst af OA i Danmark, hvilket yderligere tydeliggør omfanget af sygdommens konsekvenser (Helweg-Larsen 2009). Sygdommen er multifaktorielt betinget (Bliddal, Jacobsen et al. 2006), men det antages overordnet, at den enten udvikler sig ved, at et svagt led bliver udsat for en relativt for stor, men normal belastning eller ved at et normalt led og dets omkringliggende strukturer bliver udsat for en større mekanisk belastning end normalt (Bliddal, Jacobsen et al. 2006, Brandt, Radin et al. 2006, Lund 2008). Resultatet af dette er, at ledbrusken mistes, de subkondrale knogler skleroserer, der skabes osteofytter, der forekommer inflammation og fibrose i synovialmembranen, der sker en fibrosering af ledkapsel og ligamenter og musklerne omkring leddet gennemgår atrofi (Steengaard-Pedersen, Bliddal 2009).

OA i knæet har udover høje samfundsøkonomiske udgifter desuden en række personlige omkostninger og er i høj grad medvirkende til reduceret selvstændighed og funktionsniveau blandt ældre mennesker (Sundhedsstyrelsen 2007, Peat, McCaerney et al. 2001). En af årsagerne til denne reduktion i funktionsniveau er smerte. Da brusken ikke indeholder nociceptorer, skyldes smerterne en påvirkning af nociceptorer i den inflammerede ledkapsel og knoglemarv samt inflammation i strukturer i relation til leddet, i form af bursit, tendinit og tenosynovit. Derudover er der også myofascielle smerter i relation til lidelsen (Steengaard-Pedersen, Bliddal 2009). En øget sensitivisering af nervevævet, også kaldet perifer og central sensitivisering, er blevet foreslået som to af de underliggende mekanismer bag smerte hos patienter med OA (Bajaj, Graven-Nielsen et al. 2001, Imamura, Imamura et al. 2008, Kosek, Ordeberg 2000). Den perifere sensitivisering sker muligvis som følge af ovenstående påvirkning af nociceptorer, mens den centrale sensitivisering kan stamme fra vedvarende og intense nociceptive inputs fra det slidgigtsramte knæled (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010, Martindale, Wilson et al. 2007, Neugebauer, Lucke et al. 1993, Schaible 2004). Forøget central sensitivisering kan samtidig være med til at facilitere temporal summation (følelse af smerte som følge af

gentagne tryk) hos patienter med slidgigt i knæledet, som det er set hos to andre grupper af kroniske muskuloskeletale smertepatienter, nemlig fibromyalgi og multiple sklerose (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010, Graven-Nielsen, Kendall et al. 2000, Svendsen, Jensen et al. 2005). Overordnet set har kroniske smertepatienter generaliseret dybtliggende hyperalgesi og forøget respons på eksperimentel smertefuld stimulation (Graven-Nielsen, Kendall et al. 2000, Svendsen, Jensen et al. 2005, Madeleine, Lundager et al. 1998, O'Neill, Manniche et al. 2007, Staud, Cannon et al. 2003).

Behandling af slidgigt ved operativ indsættelse af total knæalloplastik (TKA) er i dag standardprocedure. Flere prospektive studier har vist væsentlig reduceret smerte hos 85-90% efter TKA (Callahan, Drake et al. 1994, Jones, Voaklander et al. 2000), mens andre studier har vist, at 15 til 30% af TKA-opererede patienter kun opnår minimal effekt og er utilfredse med resultatet, hvilket oftest skyldes, at de fortsat har smerter efter operationen (OP) og det post-operative forløb (Jones, Voaklander et al. 2000, Mancuso, Salvati et al. 1997, Dickstein, Heffes et al. 1998).

Der ses således manglende overensstemmelse mellem de radiologiske fund og de kliniske fund, herunder smerte, hos patienter med slidgigt i knæet samt delvist modstridende resultater i forhold til smertereduktion hos patienter opereret med TKA. Dette kan skyldes, at de anvendte smertemålinger i kliniske OA-studier er for simple og mangelfulde til at beskrive de komplekse underliggende smertemekanismer, der ligger bag OA i knæet, hvilket understøttes af en meta-analyse, der undersøgte effekten af NSAID hos 14.060 patienter med OA i 63 kliniske studier. Her blev smertelindringen ved brugen af NSAID fundet at være usikker, hvilket går imod den kliniske opfattelse (Bjordal, Klovning et al. 2007). De anvendte smertemålingsmetoder er tilsyneladende ikke nuancerede og sensitive nok til at kvantificere patientgruppens smertemekanismer samt til at beskrive effekten af TKA på smerten hos den enkelte patient. Der er derfor behov for at udvikle en sådan metode.

I forhold til smertediagnostik og behandling af smerter går forskningen i retning af at studere de mekanismer, der ligger bag smerten, hvilket også er med til at understrege behovet for pålidelige og anvendelige målemetoder, der kan kvantificere smerte, bl.a. hos patienter med OA (Imamura, Imamura et al. 2008, Graven-Nielsen 2006). I den forbindelse anbefales det, at målingen er multimodal, således at en mere differentieret måling af de involverede smertemekanismer er mulig (Graven-Nielsen 2006). De mest anvendte metoder til eksperimentel smertemåling er de psykofysiske metoder, der anvender smertedetektionstærskler (Pain Detection Threshold/Pain Pressure Threshold), smertetolerancetærskler (Pain Tolerance Threshold) og stimulus-respons-funktioner. På grund af smertens subjektive karakter afspejler disse metoder i høj grad forsøgspersonens individuelle smerteoplevelse, hvorfor de er meget anvendelige (ibid.).

Formålet med dette eksperimentielle laboratoriestudie er i forlængelse af ovenstående at udvikle og afprøve en protokol til kvantitativ smertemåling af patienter med slidgigt i knæet. Der vil i den forbindelse blive foretaget en sammenligning mellem patienter, der har fået indsat TKA (\pm smerte) og patienter, der ikke har fået indsat TKA (+smerte).

6. MATERIALE

I den, i baggrunden nævnte, præoperative undersøgelse blev der inviteret 34 patienter indstillet til TKA som følge af slidgigt i knæet og 34 patienter, der ikke var indstillet til TKA, men som havde slidgigt i knæet. Ud af disse deltog 48 patienter i det præ-operative studie opdelt i to grupper efter VAS (Gruppe A: $VAS \geq 6$, Gruppe B: $VAS < 6$) (Arendt-Nielsen, Nie et al. 2010). Disse 48 patienter bliver inviteret til at deltage i et postoperativt projekt her 2½-3½ år efter den ene gruppe har fået nyt knæ. Nærværende protokol skal derved ses som en tillægsprotokol til dette post-operative projekt, idet de inkluderede deltagere udover at gennemgå smertemålingerne fra det præ-operative studie ligeledes gennemgår de nedenfor beskrevne målinger. De anvendte metoder og smertemålinger, der foretages i det post-operative projekt vil kun blive overfladiske beskrevet her, da de er beskrevet udførligt i protokollen med titlen: *Smertemåling på patienter med slidgigt i knæ før og efter operation med total knæ protese* (Knee-Sensitization II) (se bilag 11).

7. METODE

7.1. PILOTFORSØG

Inden dataindsamling bliver påbegyndt testes og gennemprøves forsøgets delelementer i de nedenfor beskrevne smertemålinger på undersøgerne samt medstuderende med det formål at præcisere fremgangsmåden og optimere indsamling af data til mindst gene for de kommende deltagere. Pilotforsøget har ligeledes til formål at finde frem til eventuelle bias inden den egentlige start af dataindsamling.

7.2. FORSØGSDESIGN

Projektet er et eksperimentelt laboratorieforsøg.

Forsøgsdeltagerne bliver kontaktet pr. brev, som følges op med en telefonsamtale. Hvis Forsøgsdeltagerne ønsker at deltage bliver der aftalt tid til undersøgelsen, som foretages på Aalborg Universitet (se punkt 2).

8. MÅLEPARAMETRE

For en oversigt over populationskarakteristika henvises til bilag 3: CRF.

Baselinekarakteristika:

For alle forsøgsdeltagerne spørges der ind til:

Alder, køn, højde og vægt

Dem der har fået TKA spørges desuden om:

Operationstidspunkt og operationsben

Smerte- og funktionsbeskrivelse

Otte VAS-scores af knæsmærterne (i hvile, om natten, værst de sidste 24 timer, mindst de sidste 24 timer, værst efter fysisk aktivitet, efter 50 meters gang samt før og efter operation-sidstnævnte indtegnes på samme streg)

Otte VAS-scores af smerter andre steder i kroppen (max. tre steder; de tre værste steder, ifald der er smerter flere steder).

Forbrug af smertestillende medicin generelt og de sidste 24 timer

Smertevarighed i knæ, 2 smertetegninger: nu og generelt., samt udfyldelse af WOMAC

Dem der har fået TKA spørges desuden om:

Genoptræning efter operationen og effekt af den samt livskvalitet efter operationen

Smertemålinger

Følgende parametre optages ved hjælp af det håndholdte algometer:

PPT i kPa (Pain Pressure Threshold = smertetryktærskel)

Følgende parametre optages ved hjælp af det computerstyrede algometer:

Max.VAS

PPT i kg (Pain Pressure Threshold = smertetryktærskel)

Følgende parametre optages ved hjælp af cuff-almometri:

Max.VAS

PDT i kPa (Pain Detection Threshold = smertedetektionstærskel)

PTL på VAS (Pain Tolerance Level = smertetoleranceniveau)

PTT i kPa (Pain Tolerance Threshold = smertetolerancetærskel)

9. UNDERSØGELSENS PRAKTISKE GENNEMFØRELSE

Forsøgsdeltager der inkluderes i forsøget får tilsendt et indkaldelsesbrev, indeholdende følgende: ”*DELTAGERINFORMATION*” samt ”*FORSØGSPERSONERS RETTIGHEDER I ET BIOMEDICINSK FORSKNINGSPROJEKT*” (se bilag 4 og 5). Forsøgsdeltagerne bedes gemmenlæse disse skrivelser og eventuelle spørgsmål rettes til Instruktøren (STS). Skrivelserne indeholder oplysninger om forsøget og dettes forløb samt hvilke rettigheder der er gældende som forsøgsdeltager.

Inden forsøget starter informeres forsøgsdeltageren om forsøgets indhold, forløb samt rettigheder i forbindelse med deltagelse i forsøget. Hvorefter forsøgsdeltageren underskriver Samtykkeerklæring (bilag 6). Ligeledes informeres deltageren, at denne til enhver tid kan stoppe sin deltagelse i forsøget uden at en forklaring er påkrævet.

9.1 FORSØGETS FORLØB

9.1.1 FØRSTE DEL

Smertebeskrivelse – CRF se bilag 3

Forsøgsdeltager der deltager i undersøgelsen bliver interviewet mhp. smerter i det afficerede knæ og smerter andre steder i kroppen. Smertene bliver kvantificeret med visual analog skala (VAS = 0 ingen smerte, VAS = 10 maksimal smerte) således:

- Seks VAS-scores af knæsmernerne (i hvile, om natten, værst de sidste 24 timer, mindst de sidste 24 timer, værst efter fysisk aktivitet, efter 50 meters gang), for de forsøgsdeltagere der har gennemgået operation spørges der yderligere ind til smerter før og efter operation
- Seks VAS-scores af smerter andre steder i kroppen (max. tre steder, de tre værste steder ifald der er smerter flere steder)
- 2x Udbredelsen for smerter og udbredelsen for ømhed indtegnes på et kort over kroppens forside og bagside (1 smerte nu, og 1 smerte generelt)

Funktionsbeskrivelse – CRF (se bilag 3)

Patientens funktion bliver kvantificeret ved hjælp af Womac-score (se bilag 3). Skemaet er udviklet til forsøgsdeltagere med hofte- eller knæartrose. Det kan bruges til at vurdere sygdommens udvikling eller effekten af en eventuel intervention. Skemaet er baseret på Forsøgsdeltagerens egen vurdering og omhandler smerter, stivhed og funktionsevne (Måleredskaber.dk 2009).

9.1.2 ANDEN DEL

Smertemålinger

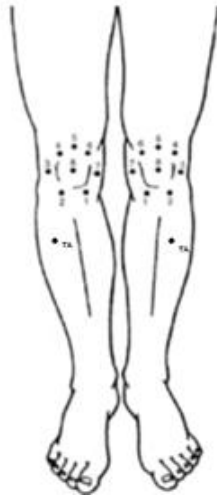
Forsøgsdeltagerne vil blive introduceret til måleprocedurene. Måleprocedurene inkluderer 3 dele omhandlende tryksmertetærskel, temporal summation og manchetryksmerter samt Tryksmertetærskel igen.

Tryksmertetærskel:

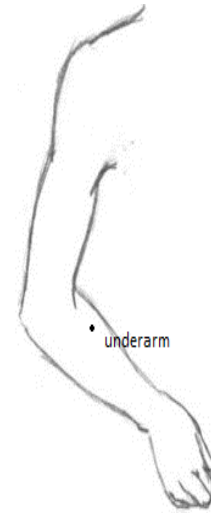
Forsøgsdeltageren udstyres med stopknappen fra det håndholdte algometer (se Billede 1). Deltageren instrueres i at så snart trykket fra det håndholdte algometer går fra at opfattes som et tryk til at opfattes som en smerte, trykkes på knappen og værdien aflæses og nedskrives i CRF (se bilag 3). Der undersøges i alt otte steder omkring knæet samt på tibialis anterior og underarmen (se Billede 2 og 3). Der startes hver gang på højre ben og efterfølgende venstre. Efter at målinger fra de ti punkter på begge ben er nedskrevet, startes der forfra med højre ben, således at der til slut er to målinger af alle punkter for begge ben.



Billede 1: Viser det håndholdte algometer anvendt i forsøget



Billede 2: Viser trykstederne for de peripatellare punkter samt TA



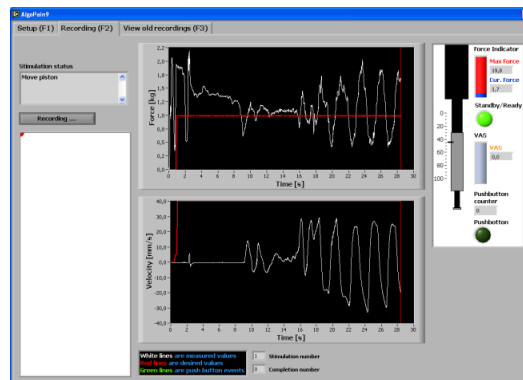
Billede 3: Viser trykstedet for underarmen

Temporal summation:

Der måles temporal summation to steder på begge ben. Fælles for alle forsøgsdeltagere anvendes tibiallis anterior som reference punkt. Derudover udregnes gennemsnittet for målingerne omkring knæet fra tryksmertetærskel. Det punkt med den laveste værdi på hhv. Højre og venstre ben, anvendes til temporal summation. Briksen hæves op, så "bordet" er i højde med briksen. En pude lægges på bordet med benet ovenpå (vakuumpakket kapok-fyldt pude), og luften lukkes ud med håndpumpe. Giv tæppe og evt. pude til under knæene til deltageren. Det computerstyrede algometer placeres således at det står vinkelret ud for det udvalgte punkt samt at det hviler på huden (Billede 4). Herefter anvendes programmet Algotrain (i Labview 5) til udførelse (Billede 5). Der startes med ét tryk på ét kg på det udvalgte punkt. Herefter spørges forsøgsdeltageren om trykket opfattes som smertefuld. Der øges gradvist med ét kg indtil forsøgsdeltageren angiver stimuli som smertefuld. Når den angivne trykværdi er fundet udstyres forsøgsdeltageren med en elektronisk VAS-måler og instrueres i at der efterfølgende til komme 10 tryk med



Billede 4: Viser placering af computerstyret algometer



Billede 5: Screenshot af Algotrain programmet anvendt i forsøget

af et sekunds varighed og med et sekunds pause. Forsøgsdeltageren instrueres i at angive dennes smerter på den elektroniske VAS-måler.

Det forklares at angivelsen skal foregå kontinuerligt og at forsøgspartageren ikke skal skrue ned til nul mellem hvert tryk. Der måles to gange på det udvalgte punkt samt TA på begge ben.

Manchettryksmerter:

Denne del af forsøget forløber på samme måde som tryksmertetærskel, men denne gang placeres en trykmanchet på forsøgspartagerens venstre overarm (se Billede 6). Dette med det formål at undersøge hvordan DNIC influerer på smerterne omkring knæet. Forsøgspartageren får en lille cuffmanchet placeret på overarmen, der efterfølgende, som udgangspunkt, pumpes op til 32 kpa. Tryksmerterne fra cuffmanchetten skal svare til 4 på VAS og forsøgspartageren spørges om dette er opnået. Såfremt VAS 4 ikke er opnået bedes forsøgspartageren om at åbne og knytte hånden for at fremme iskæmien og derved op VAS 4. Lykkedes det ikke, forsøges det med et højere tryk i manchetten. Såfremt VAS overstiger 4 forsøges der med et lavere tryk.



Billede 6: Viser placering af cuff-manchetten under HNCS.

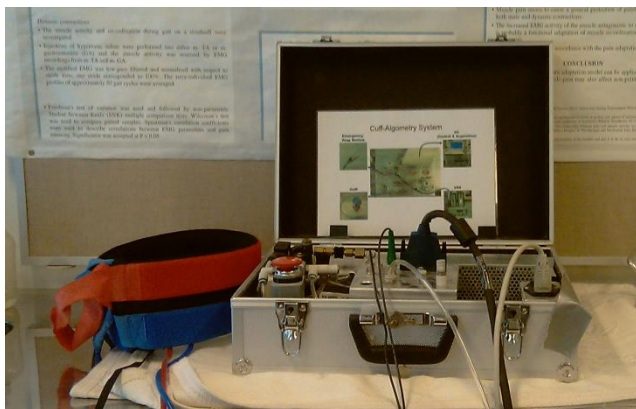
Forsøgspartageren udstyres igen med stopknappen til det håndholdte algometer og der optages de samme målinger som tidligere.

Efterfølgende gives der 10 minutters pause, således at smerterne i armen forsvinder.

Tryksmertetærskel:

Der foretages samme procedure som tidligere beskrevet. Formålet er at undersøge om der kan påvises ændringer af PPT efter HNCS.

9.1.3 TREDJE DEL



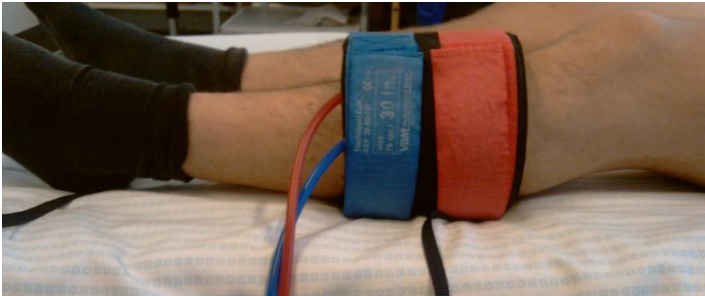
Billede 7: Viser Cuff Algometri systemet anvendt under forsøget samt den tilhørende cuff-manchet.



Billede 8: Viser den anvendte pc med programmet Mcp_pku til indsamling af data.

Smertemålinger med Cuff-manchet

Der anvendes den store cuffmanchet med to kamre til optagning af data. Cuff'en placeres således at mellemrummet mellem de to kamre ligger ud for den mest kødfulde del af underbenet, dvs. ved den mest prominente del af muskelbugen. (se Billede 9)



Billede 9: Placering af Cuff-manchetten under forsøget.

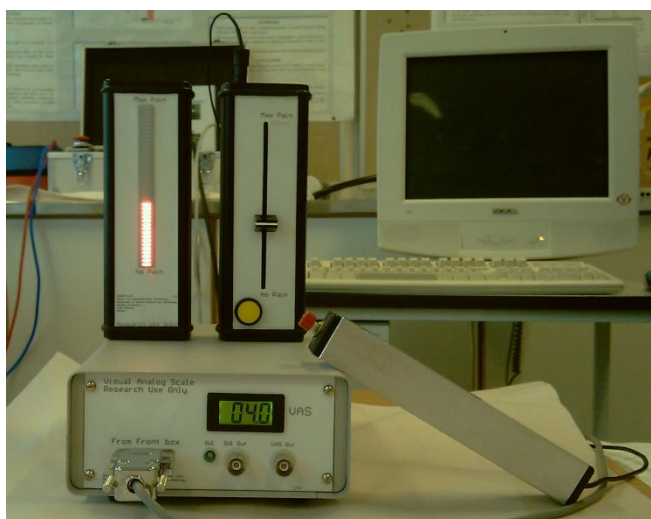
Der optages spatial og temporal summation med cuffmanchetten.

1. Cuff, PPT, spatial summation
 - a. Proximale kammer, 2 målinger (rødt kammer, se Billede 9)
 - b. Distale kammer, 2 målinger (blåt kammer, se Billede 9)
 - c. Begge kamre samtidig, 2 målinger
2. Cuff, Temp.summation (begge kamre, se Billede 9), 2 målinger

Ved måling af spatial summation, åbnes først programmet "Mcp_pku". "Rise time" sættes til 80sek og maksimalt tryk sættes til 80kPa. Trykket øges med ½ kPa/sek.

Forsøgspartageren instrueres i at angive smerterne i benet med den elektroniske VAS-måler. Når smerterne bliver for meget trykker forsøgspartageren på stop-knappen (se Billede 10), hvorefter trykket i cuffmancheten øjeblikkeligt mindskes. PVA, TVA, MAX. VAS, PDT, PTL, PTT samt filnavn skrives ind i CRF og data gemmes som fil.

Rækkefølgen for hvilket kammer der begynder med randomiseres. Dette ved at der inden hvert forsøg skiftes mellem proximale, distale og begge kamre. Startes målingerne med det proximale kammer, vil næste forsøgspartager starte med det distale og så fremdeles. Temporal summation bliver altid målt til sidst, da denne kræver data fra målinger med begge



Billede 10: Elektronisk VAS-måler med tilhørende stopknop

kamre og grundet den randomiserede rækkefølge er det forskelligt hvornår denne måling kan gennemføres.

Ved måling af temporal summation, udregnes først gennemsnittet for PDT og PTT= max. Pressure, for måling i begge kamre. Der sættes et pre-pressure på 5kPa, rise og fall time = 0, number of trials=10 og bottom delay=1. Deltageren instrueres i, kontinuerligt, at angive på den elektroniske VAS-måler, hvor kraftige smerterne fra temporal summation er. Efter de 10 stimulationer, nedskrives PVA, TVA, MAX. VAS, PDT, PTL, PTT samt filnavn på papir og data gennem som fil.

10. DATABEHANDLING

Forsøgsdeltagernes navne tildeles et nummer der anvendes til behandling af data fra undersøgelsen samt sikring af anonymisering. Der tages backup på eksterne drev for at sikre data. Efter indsamling af data indtastes disse til videre statistisk bearbejdning på en computer der er beskyttet med password.

Alle data vil blive slettet ultimo januar 2020.

10.1. PERSONFØLSOMME DATA

Efter forsøget gemmes data. Disse data er alene anvendelige for tolkningen af nærværende projekt og vil derfor være uinteressante for tredje part.

Deltagerne modtager deltagerinformationer, der beskriver projektets formål og indhold, samt oplyser omkring deltagerens rettigheder. Derudover underskriver deltagerne en samtykkeerklæring, hvori der står, at deres personlige oplysninger bliver kodet og behandlet fortroligt. De forsøgsansvarlige har som studerende tavshedspligt, så ingen personlige oplysninger vil blive offentliggjort.

Projektet er anmeldt til Datatilsynet under krav om indhentning af tilladelse til behandling af personfølsomme data.

11. STATISTIK

Til præsentationen af resultater, vil der blive anvendt både deskriptiv og analytisk statistik. Til deskriptiv analyse vil resultaterne blive præsenteret med kurve- og søjlediagrammer samt andet der findes relevant i forståelsen af resultater. Til analytisk bearbejdning af data anvendes variansanalyse (ANOVA) til undersøgelse af forskelle og pearsons korrelation vil blive anvendt til evaluering mellem vurderingsparametre. Til post hoc sammenligninger anvendes Tukey HSD eller Bonferroni.

12. TIDSPLAN

Nedenstående tabel og figur er en oversigt over projektets forløb, med deadlines for relevante milepæle i projektet.

Dato	Formål
24.01.2011 – 31.01.2011	Projektbeskrivelse
01.02.2011 – 30.03.2011	Dataindsamling
10.02.2011 – 25.02.2011	Litteratursøgning
28.02.2011 – 14.03.2011	Udarbejdning af protokol
31.03.2011 – 27.05.2011	Databearbejdning
18.04.2011 – 05.06.2011	Udarbejdning af projekt
06.06.2011	Aflevering af projekt

Tabel 1: Oversigt over projektets milepæle

13. ETIK

Der ydes ikke økonomisk støtte i forbindelse med deltagelse i forsøget, dog refunderes kørsel til hver enkelt. Forsøgsdeltagerne har frivilligt accepteret at deltage i forsøget og kompenseres ikke økonomisk, men da alle deltagere er diagnostiseret med slidgigt i knæet må det forventes at der vil være en personlig interesse i deltagelse i forsøget. Den viden der kan opnås i forsøget vil bidrage til udvikling af en smertemålingsmetode der kan indgå i undersøgelsen af patienter med slidgigt. Ligeledes vil sammenligningen mellem TKA (\pm smerte) og ikke-TKA (+smerte) give et billede på smerteforskelle, grupperne imellem.

Det vurderes at ulemperne ved deltagelse i forsøget er lille sammenlignet med den opnåede viden.

13.1. RISICI OG ULEMPER

De anvendte metoder er alle testet og undersøgt i tidligere studier. Forsøgene udføres i henhold til normale kliniske procedurer. Forsøgspersonerne vil under forsøget opleve smerte af individuel karakter, men disse er forbigående og vil ikke være af permanent grad. Der vil i nogle tilfælde kunne opleves ubehag i forbindelse med forsøgene, men disse vil gradvis forsvinde inden for timer.

Alle metoder er tidligere godkendt af ”Den Videnskabsetisk komité for Region Nordjylland”, sagsnummer N-2010050, samt Lægemiddelstyrelsen. Forsøgspersonerne er informeret om at de til enhver tid kan afbryde forsøget uden forklaring og stoppe med deltagelse i forsøget.

Oplysningerne vedrørende forsøgsdeltagerne beskyttes efter ”Lov om behandling af personoplysninger” (LOV nr. 429 af 31/05/2000) og ”Lov om patienters retsstilling” (LOV nr. 482 af 01/07/1998).

14. FORSIKRINGSMÆSSIGE FORHOLD

Her gælder den almindelige adgang til erstatning via Patientforsikringen.

15. RETTIGHEDER

Rettighederne til indsamlede data med henblik på første publicering ligger hos forfatterne indtil ultimo januar 2020, hvorefter data vil blive destrueret.

16. OFFENTLIGGØRELSE

Projektet er en speciale-opgave som led i Klinisk Videnskab & Teknologi-uddannelsen ved Aalborg Universitet. Det er forfatternes mål at resultaterne fra projektet publiceres som artikel i internationale og anerkendte fagtidsskrifter. Ligeledes vil projektgruppen formidle projektets resultater på konferencer. Såvel positive som negative resultater vil blive offentliggjort.

17. REFERENCELISTE

- ARENDR-NIELSEN, L., NIE, H., LAURSEN, M.B., LAURSEN, B.S., MADELEINE, P., SIMONSEN, O.H. and GRAVEN-NIELSEN, T., 2010. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, **149**(3), pp. 573-581.
- BAJAJ, P., GRAVEN-NIELSEN, T. and ARENDR-NIELSEN, L., 2001. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain*, **93**(2), pp. 107-114.
- BJORDAL, J.M., KLOVNING, A., LJUNGGREN, A.E. and SLØRDAL, L., 2007. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *European journal of pain*, **11**(2), pp. 125-138.
- BLIDDAL, H., JACOBSEN, S. and SØBALLE, K., 2006. Degenerative ledsygdomme. In: J. PØDENPHANT, S. JACOBSEN, C. MANNICHE, K. STEENGAARD-PEDERSEN and U. TARP, eds, *Reumatologi: opslags- og lærebog om diagnostik, behandling og forebyggelse af bevægeapparatets medicinske sygdomme*. 2. udgave edn. Kbh.: FADL, pp. 25-54.
- BRANDT, K.D., RADIN, E.L., DIEPPE, P.A. and VAN DE PUTTE, L., 2006. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **65**(10), pp. 1261-1264.
- CALLAHAN, C.M., DRAKE, B.G., HECK, D.A. and DITTUS, R.S., 1994. Patient outcomes following tricompartmental total knee. A metaanalysis. *JAMA- Journal of the american medical association*, **271**(17), pp. 1349-1357.
- DAWSON, J., LINSELL, L., ZONDERVAN, K., ROSE, P., RANDALL, T., CARR, A. and FITZPATRICK, R., 2004. Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. *Rheumatology (Oxford, England)*, **43**(4), pp. 497-504.
- DICKSTEIN, R., HEFFES, Y., SHABTAI, E.I. and MARKOWITZ, E., 1998. Total knee arthroplasty in the elderly: Patients' self-appraisal 6 and 12 months postoperatively. *Gerontology*, **44**(4), pp. 204-210.
- FELSON, D.T., 2005. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*, **17**(5), pp. 624-628.
- GRAVEN-NIELSEN, T., KENDALL, S.A., HENRIKSSON, K.G., BENGTSSON, M., SÖRENSEN, J., JOHNSON, A., GERDLE, B. and ARENDR-NIELSEN, L., 2000. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, **85**(3), pp. 483-491.
- GRAVEN-NIELSEN, T., 2006. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. *Scandinavian journal of Rheumatology*, **35**(Suppl. 122), pp. 1-43.

HELWEG-LARSEN, K., 2009. *Slidgigt: forekomst og risikofaktorer: udviklingen i Danmark*. Kbh.: Statens Institut for Folkesundhed.

IMAMURA, M., IMAMURA, S.T., KAZIYAMA, H.H., TARGINO, R.A., HSING, W.T., DE SOUZA, L.P., CUTAIT, M.M., FREGNI, F. and CAMANHO, G.L., 2008. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis and Rheumatism*, **59**(10), pp. 1424-1431.

JONES, C.A., VOAKLANDER, D.C., JOHNSTON, D.W. and SUAREZ-ALMAZOR, M.E., 2000. Health related quality of life outcomes after total hip and knee arthroplasties in a community based population. *Journal of Rheumatology*, **27**(7), pp. 1745-1752.

KORNAAT, P.R., BLOEM, J.L., CEULEMANS, R.Y., RIYAZI, N., ROSENDAAL, F.R., NELISSEN, R.G., CARTER, W.O., HELLIO LE GRAVERAND, M.P. and KLOPPENBURG, M., 2006. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*, **239**(3), pp. 811-817.

KOSEK, E. and ORDEBERG, G., 2000. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*, **88**(1), pp. 69-78.

LAXAFOSS, E., JACOBSEN, S., GOSVIG, K.K. and SONNE-HOLM, S., 2010. Case definitions of knee osteoarthritis in 4,151 unselected subjects: relevance for epidemiological studies: the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Skeletal radiology*, **39**(9), pp. 859-866.

LUND, H., 2008. Artrose. In: N. BEYER, H. LUND and K. KLINGE, eds, *Træning i forebyggelse, behandling og rehabilitering*. 1. udgave edn. Kbh.: Munksgaard Danmark, pp. 251-258.

MADELEINE, P., LUNDAGER, B., VOIGT, M. and ARENDT-NIELSEN, L., 1998. Sensory manifestations in experimental and work-related chronic neck-shoulder pain. *European journal of pain*, **2**(3), pp. 251-260.

MÅLEREDSKABER.DK, 20.08.2009, 2009-last update, WOMAC. Available: <http://fysio.dk/fafo/Maleredskaaber/Maleredskaaber-alfabetisk/WOMAC/> [may, 2011].

MANCUSO, C.A., SALVATI, E.A., JOHANSON, N.A., PETERSON, M.G. and CHARLSON, M.E., 1997. Patients' expectations and satisfaction with total hip arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*, **12**(4), pp. 387-396.

MANNONI, A., BRIGANTI, M.P., DI BARI, M., FERRUCCI, L., COSTANZO, S., SERNI, U., MASOTTI, G. and MARCHIONNI, N., 2003. Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study in Dicomano, Italy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **62**(6), pp. 576-578.

MARTINDALE, J.C., WILSON, A.W., REEVE, A.J., CHESSELL, I.P. and HEADLEY, P.M., 2007. Chronic secondary hypersensitivity of dorsal horn neurones following inflammation of the knee joint. *Pain*, **133**(1-3), pp. 79-86.

NEUGEBAUER, V., LUCKE, T. and SCHAIBLE, H.G., 1993. N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists block the hyperexcitability of dorsal horn neurons during development of acute arthritis in rats knee-joint . *Journal of Neurophysiology*, **70**(4), pp. 1365-1377.

ODDING, E., VALKENBURG, H.A., ALGRA, D., VANDENOUWELAND, F.A., GROBBEE, D.E. and HOFMAN, A., 1998. Associations of radiological osteoarthritis of the hip and knee with locomotor disability in the Rotterdam Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **57**(4), pp. 203-208.

O'NEILL, S., MANNICHE, C., GRAVEN-NIELSEN, T. and ARENDT-NIELSEN, L., 2007. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *European journal of pain*, **11**(4), pp. 415-420.

PEAT, G., MCCARNEY, R. and CROFT, P., 2001. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **60**(2), pp. 91-97.

SCHAIBLE, H.G., 2004. Spinal mechanisms contributing to joint pain. *Novartis Foundation symposium*, **260**, pp. 4-22; discussion 22-7, 100-4, 277-9.

STAUD, R., CANNON, R.C., MAUDERLI, A.P., ROBINSON, M.E., PRICE, D.D. and VIERCK, C.J.J., 2003. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*, **102**(1-2), pp. 87-95.

STEENGAARD-PEDERSEN, K. and BLIDDAL, H., 2009. Smerter ved reumatologiske sygdomme. In: J.B. DAHL, L. ARENDT-NIELSEN and T. STAEHELIN JENSEN, eds, *Smerter: baggrund, evidens og behandling*. 2. udgave edn. Kbh.: FADL, pp. 219-238.

SUNDHEDSSTYRELSEN, 2007. *Referenceprogram for behandling af knæartrose*. København: Sundhedsstyrelsen.

SVENDSEN, K.B., JENSEN, T.S., HANSEN, H.J. and BACH, F.W., 2005. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*, **114**(3), pp. 473-481.

VAN SAASE, J.L., VAN ROMUNDE, L.K., CATS, A., VANDENBROUCKE, J.P. and VALKENBURG, H.A., 1989. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **48**(4), pp. 271-280.

ZHANG, W., MOSKOWITZ, R.W., NUKI, G., ABRAMSON, S., ALTMAN, R.D., ARDEN, N., BIERMA-ZEINSTRAS, S., BRANDT, K., CROFT, P., DOHERTY, M., DOUGADOS, M., HOCHBERG, M., HUNTER, D.J., KWOH, K., LOHMANDER, L.S. and TUGWELL, P., 2007. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, **15**(9), pp. 981-1000.

BILAG 2: LITTERATURSØGNING

Navn: Lasse Lengsø, Søren Thorgaard Skou
Hold, modul /semester: 4. semester kandidat, speciale
Uddannelse: Klinisk Videnskab og Teknologi
Vejleder: Thomas Graven-Nielsen

1. Emne/problemformulering

Titel: Kvantativ smertemåling af patienter med slidgigt i knæet.
Problemformulering: <i>Kan der udvikles en kvantitativ målemetode til evaluering af smertemekanismer herunder sensoriske manifestationer som supplement til den kliniske smertevurdering hos patienter med slidgigt i knæet?</i>
Stikord: smerte, temporal summation, spatial summation, slidgigt i knæet, osteoartrose, algometri, Conditioning pain modulation (CPM)/Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC).
Keyword: pain, temporal summation, spatial summation, knee osteoarthritis, algometry, Conditioning pain modulation (CPM)/Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC).

2. Valg af informationskilder

Database / informationskilde	Begrundelse for valg af database / informationskilde
Primo	Universitets bibliotekssøgedatabase. Her findes bibliotekets fysiske samling, samt de elektroniske medier, biblioteket har adgang til.
Bibliotek.dk	Indeholder hvad der udgivet i Danmark. Dækker alle emner.

Pubmed	Bibliografisk database. International, men med størst fokus på en-gelsksprogede tidsskrifter. Bibliografiske henvisninger til artikler fra 4800 biomedicinske tidsskrifter. PubMed dækker bl.a. medicin, sundhedsteknologi og sundhedsadministration.
Web of Science	Indeholder litteraturhenvisninger og citationer til artikler inden for næsten alle emner

3. Valg af søgetermer

<p><u>Facet 1 - overskrift: smerte</u> Ofte <u>OR</u> mellem søgetermerne</p> <p><u>Database 1 (navn): Primo</u> Kontrollerede emneord: Fritekst: Smerte, pain</p> <hr/> <p><u>Database 2 (navn): Bibliotek.dk</u> Kontrollerede emneord: Fritekst: <u>Smerte, pain</u></p> <hr/> <p><u>Database 3 (navn): Pubmed</u> Kontrollerede emneord: Pain Fritekst: Pain</p> <hr/> <p><u>Database 4 (navn): Web of Science</u> Kontrollerede emneord: pain Fritekst:</p>
--

Ofte AND mellem facetterne

<p><u>Facet 3 - overskrift: spatial summation</u> Ofte <u>OR</u> mellem søgetermerne</p>
--

<p><u>Facet 2 - overskrift: temporal summation</u> Ofte <u>OR</u> mellem søgetermerne</p> <p><u>Database 1 (navn): Primo</u> Kontrollerede emneord: Fritekst: Temporal summation</p> <hr/> <p><u>Database 2 (navn): Bibliotek.dk</u> Kontrollerede emneord: Fritekst: temporal summation</p> <hr/> <p><u>Database 3 (navn): Pubmed</u> Kontrollerede emneord: Fritekst: Temporal summation</p> <hr/> <p><u>Database 4 (navn): Web of Science</u> Kontrollerede emneord: temporal summation Fritekst:</p>

<p><u>Facet 4 - overskrift: slidgigt i knæet</u> Ofte <u>OR</u> mellem søgetermerne</p>

<p>Database 1 (navn): Primo Kontrollerede emneord: Fritekst: Spatial summation</p>
<p>Database 2 (navn): Bibliotek.dk Kontrollerede emneord: Fritekst: spatial summation</p>
<p>Database 3 (navn): Pubmed Kontrollerede emneord: Fritekst: Spatial summation</p>
<p>Database 4 (navn): Web of Science Kontrollerede emneord: spatial summation Fritekst:</p>

<p>Database 1 (navn): Primo Kontrollerede emneord: Fritekst: Slidgigt, slidgigt i knæet, osteoartrose, knee osteoarthritis</p>
<p>Database 2 (navn): Bibliotek.dk Kontrollerede emneord: Fritekst: Slidgigt, slidgigt i knæet , knee osteoarthritis</p>
<p>Database 3 (navn): Pubmed Kontrollerede emneord: knee osteoarthritis Fritekst: knee osteoarthritis</p>
<p>Database 4 (navn): Web of Science Kontrollerede emneord: knee osteoarthritis Fritekst:</p>

<p>Facet 5 - overskrift: algometri Ofte <u>OR</u> mellem søgetermerne</p>
<p>Database 1 (navn): Primo Kontrollerede emneord: Fritekst: Algometri, algometry</p>

<p>Facet 6 - overskrift: Conditioned pain modulation (CPM) Ofte <u>OR</u> mellem søgetermerne</p>
<p>Database 1 (navn): Primo Kontrollerede emneord: Fritekst: conditioned <i>pain modulation</i>, CPM, diffuse noxious inhibitory control, DNIC</p>

<p>Database 2 (navn): Bibliotek.dk</p> <p>Kontrollerede emneord:</p> <p>Fritekst: algometri</p>
<p>Database 3 (navn): Pubmed</p> <p>Kontrollerede emneord:</p> <p>Fritekst: Algometry</p>
<p>Database 4 (navn): Web of Science</p> <p>Kontrollerede emneord: algometry</p> <p>Fritekst:</p>

<p>Database 2 (navn): Bibliotek.dk</p> <p>Kontrollerede emneord:</p> <p>Fritekst:</p>
<p>Database 3 (navn): Pubmed</p> <p>Kontrollerede emneord:</p> <p>Fritekst: conditioned <i>pain modulation</i>, CPM, diffuse noxious inhibitory control, DNIC</p>
<p>Database 4 (navn): Web of Science</p> <p>Kontrollerede emneord: Conditioning pain modulation, CPM, diffuse noxious inhibitory controls, DNIC</p> <p>Fritekst:</p>

4. Inklusions- og eksklusionskriterier

Informationskilde Kriterier	Primo	Bibliotek.dk	Pubmed	Web of Science
Publikationsår				
Sprog			Engelsk, dansk, svensk eller norsk	Engelsk, dansk, svensk eller norsk
Geografi				
Publikationstype				
Undersøgellesdesign*				
Krav til:				
Krav til tidsskriftet (f.eks. peer-reviewed)				
Krav til artiklen (f.eks. abstract)			Ja	Ja
Krav til Websitet (f.eks. troværdigt ophav)				
Krav til forfatter				

Krav til tilgængelighed (eks. elektronisk tilgængeligt)				

5. Søgning og udvælgelse af relevant information

Database/informationskilde	Primo	Bibliotek.dk	Pubmed	Web of Science
Antal hits/(antal relevante hits)				
Facet 1 Smerte	841	4/(0)	299.633	>100.000
Facet 2 Temporal summation	11/(3)	0	1.178	1.812
Facet 3 Spatial summation	5/(2) 2 allerede fundet	1/(0)	1.165	1.957
Facet 4 slidgigt i knæet	11/(3) 1 allerede fundet	5/(0)	10.960	14.026
Facet 5 algometri	2/(2)	1/(1)	143	279
Facet 6 Conditioned pain modulation (CPM)	2/(1)	1/(0)	179	5.059
Facet 1 og 2	-	-	235	486
Facet 1 og 3	-	-	89	150
Facet 1 og 4	9/(2)	-	4.009	4.637
Facet 1 og 5	-	-	136	265
Facet 1 og 6	-	-	166	327
Facet 4 og 5	-	-	1/(1)	1/(1)
Facet 1, 2 og 3	-	-	31 (5) 2 allerede fundet på Primo	49/(3)
Facet 1, 4, 5	-	-	0	3/ (0)
Facet 1, 5, 6	-	-	2/(2)	8/(2)
Facet 4,	-	-	1/(1) 1 allerede fundet på Primo	21/(1)
Facet 2,3,6	-	-	0	5/(2)

BILAG 3: CRF**ID:****Køn:****Alder:****Vægt:****Underskrevet samtykke****Højde:****Hvornår blev du opereret og på hvilket knæ (TKA)?****Smerte i knæet:****I hvile:**

Ingen smerte |-----| Værst
tænkelig smerte

Om natten:

Ingen smerte |-----| Værst
tænkelig smerte

Værst smerte de sidste 24 timer:

Ingen smerte |-----| Værst
tænkelig smerte

Mindst smerte de sidste 24 timer:

Ingen smerte |-----| Værst
tænkelig smerte

Smerte efter fysisk aktivitet/træning:

Ingen smerte |-----| Værst
tænkelig smerte

Smerte efter 50 meters gang:

Ingen smerte |-----| Værst
tænkelig smerte

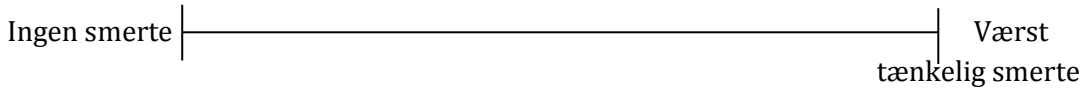
Smerte før operation sammenlignet med nu (sæt to streger):

Ingen smerte |-----| Værst
tænkelig smerte

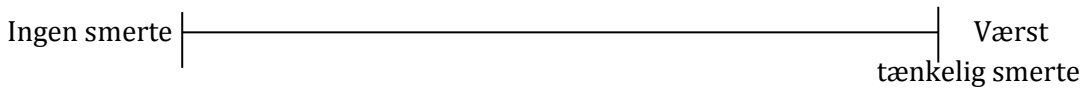
Hvor mange måneder havde du smerte før operationen (TKA)?

Smerter andre steder i kroppen (max. tre steder, de tre værste steder, hvis der er smerter flere steder):

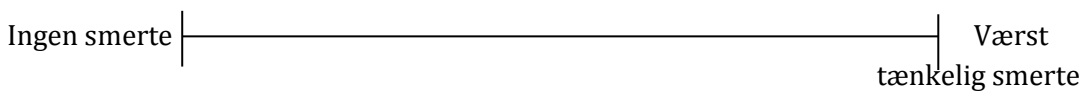
I hvile:



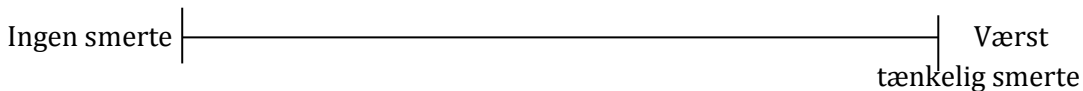
Om natten:



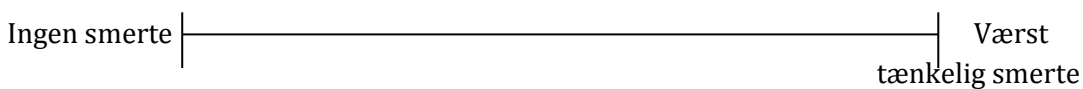
Værst smerte de sidste 24 timer:



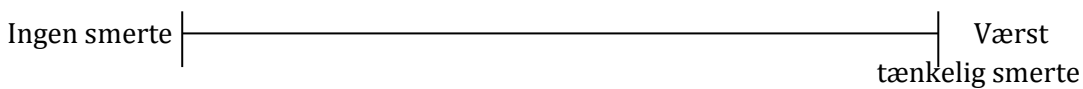
Mindst smerte de sidste 24 timer:



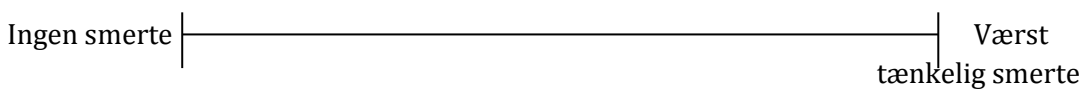
Smerte efter fysisk aktivitet/træning:



Smerte efter 50 meters gang:



Smerte før operation sammenlignet med nu (sæt to streger):



Hvor mange måneder havde du smerte før operationen (TKA)?

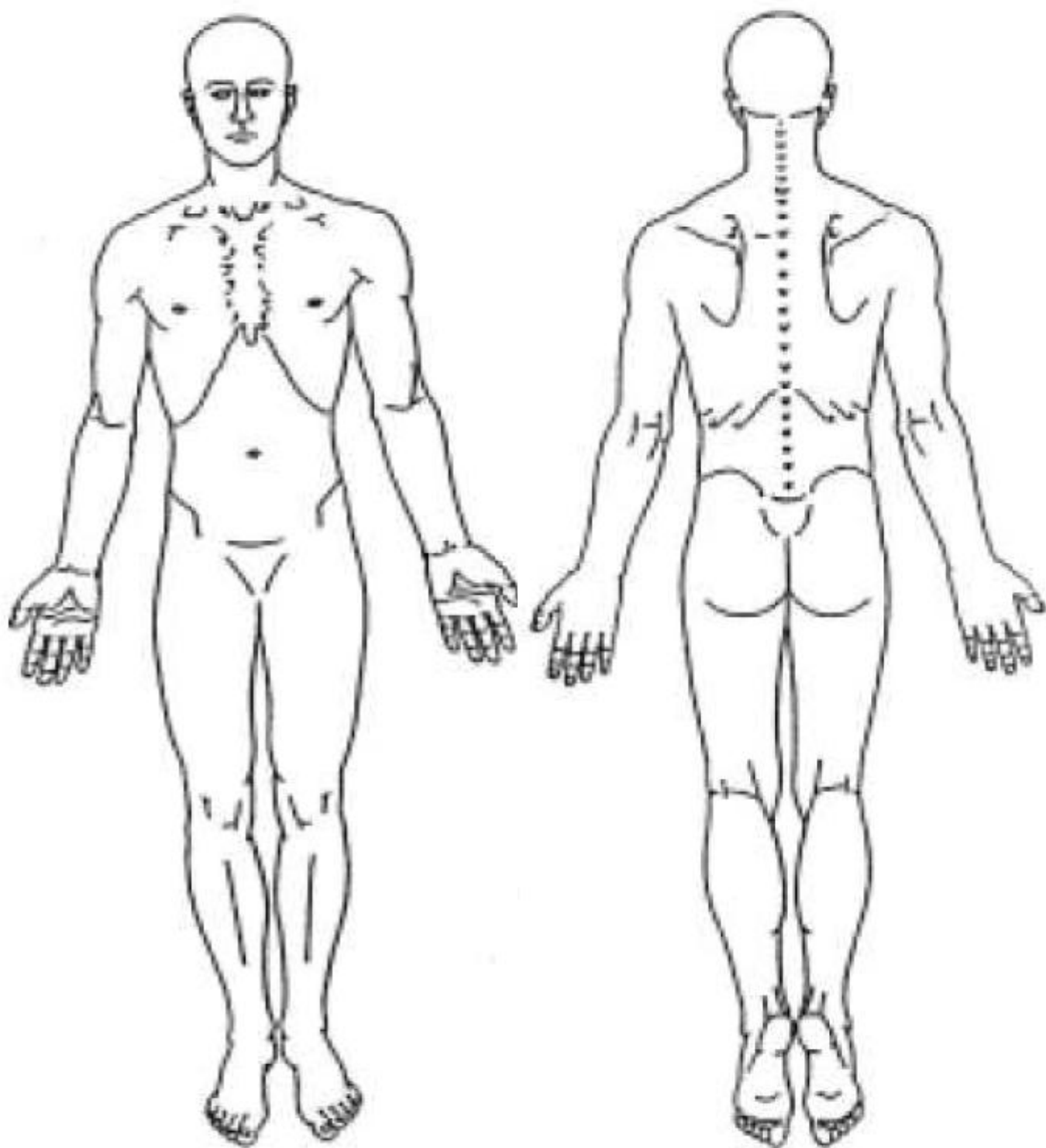
Genoptræning efter operationen:

Hvor?	På sygehus	I kommunen	Selvtræning
Antal besøg hos fysioterapeut			
Varighed per gang (min.)			
Intensitet (Borg 6-20)			
Indhold af træning			
Antal træninger hjemme			
Varighed per gang (min.)			
Intensitet (Borg 6-20)			
Indhold af træning			
Effekt af træningsforløbet?			

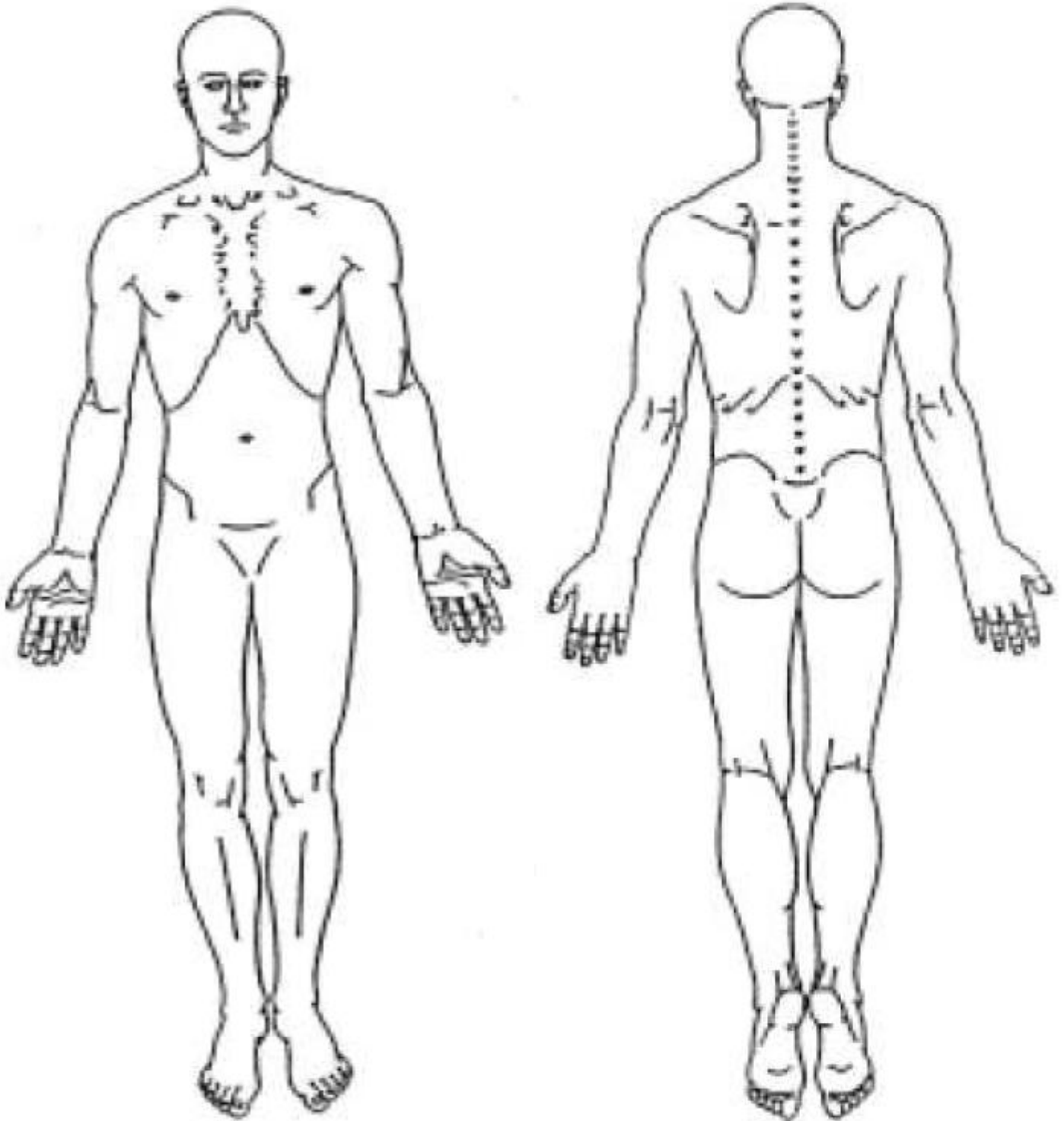
Er din livskvalitet forøget efter operationen (TKA) og i så fald hvordan?

Tager du smertestillende medicin og i så fald hvor meget og hvor ofte? De sidste 24timer?

Smerte lige nu:



Smerte generelt:



WOMAC Osteoarthritis Index LK3.1

Instruktion til patienterne

I afsnit A,B og C ser spørgsmålene ud som følger, og De bedes svare ved at sætte et kryds i en af rubrikkerne.

EKSEMPLER:

1. Hvis De sætter et kryds i den venstre rubrik, altså:

ingen	milde	moderate	stærke	ekstreme
X				

vil det sige, at De **ingen** smerter har.

2. Hvis De sætter et kryds i højre rubrik, altså:

ingen	milde	moderate	stærke	ekstreme
				X

vil det sige, at De har **ekstreme** smerter.

3. Bemærk:

- a) jo længere til højre De sætter krydset, desto **flere** smerter har De.
- b) jo længere til venstre De sætter krydset, desto **færre** smerter har De.
- c) Sæt venligst **ikke** krydset uden for rubrikken, eller på overgangen mellem to rubrikker.

På sådanne skalaer bliver De bedt om at angive, hvor mange smerter og hvor megen stivhed, de har haft, og hvor funktionshæmmet De har været de seneste 48 timer.

Når De udfylder spørgeskemaet skal De tænke på knæleddet. Angiv hvor mange smerter og hvor megen stivhed og funktionshæmmethed, De mener, skyldes slidgigt i knæleddet..

En læge har identificeret leddet, der undersøges. Hvis De er usikker på hvilket led, det drejer sig om, skal De spørge, før De udfylder spørgeskemaet.

Afsnit A

SMERTER

Tænk på smerterne De har haft i knæledet i de seneste 48 timer som følge af slidgigt.

SPØRGSMÅL: Hvor mange smerter har De...				
1. Når De spadserer på en vandret flade?				
ingen	milde	moderate	stærke	ekstreme
2. Når De går op eller ned ad trapper?				
ingen	milde	moderate	stærke	ekstreme
3. Om natten når De ligger i sengen?				
ingen	milde	moderate	stærke	ekstreme
4. Når De sidder eller ligger?				
ingen	milde	moderate	stærke	ekstreme
5. Når De står oprejst?				
ingen	milde	moderate	stærke	ekstreme

Afsnit B

STIVHEDEN

Tænk på stivheden (ikke smerterne) De har haft i knæledet. i de seneste 48 timer som følge af slidgigt.

6. Hvor alvorlig er stivheden, når De først vågner om morgenen?				
ingen stivhed	mild stivhed	moderat stivhed	væsentlig stivhed	ekstrem stivhed
7. Hvor alvorlig er stivheden, når De har siddet, ligget eller hvilet Dem senere på dagen?				
ingen stivhed	mild stivhed	moderat stivhed	væsentlig stivhed	ekstrem stivhed

Afsnit C

VANSKELIGHEDER VED AT UDFØRE DAGLIGE AKTIVITETER

Tænk på hvor vanskeligt det har været for Dem, at udføre følgende daglige aktiviteter i de seneste 48 timer som følge af slidgigt i knæleddet.. Med dette menes den måde, hvorpå De er i stand til at bevæge Dem, og klare Dem selv.

SPØRGSMÅL: Hvor vanskeligt er det for Dem at...				
8. Gå ned ad trapper?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
9. Gå op ad trapper?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
10. Rejse Dem op efter at have siddet?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
11. Stå oprejst?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
12. Bøje Dem ned til gulvet?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
13. Spadsere på en vandret flade?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt

Afsnit C

VANSKELIGHEDER VED AT UDFØRE DAGLIGE AKTIVITETER

Tænk på hvor vanskeligt det har været for Dem, at udføre følgende daglige aktiviteter i de seneste 48 timer som følge af slidgigt i knæleddet.. Med dette menes den måde, hvorpå De er i stand til at bevæge Dem, og klare Dem selv.

SPØRGSMÅL: Hvor vanskeligt er det for Dem at...				
14. Stige ind/ud af en bil eller af/på en bus?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
15. Gå på indkøb?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
16. Tage sokker/strømper på?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
17. Stå op af sengen?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
18. Tage sokker/strømper af?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
19. Ligge i sengen?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt

Afsnit C

VANSKELIGHEDER VED AT UDFØRE DAGLIGE AKTIVITETER

Tænk på hvor vanskeligt det har været for Dem, at udføre følgende daglige aktiviteter i de seneste 48 timer, som følge af slidgigt i knæleddet. Med dette menes den måde, hvorpå De er i stand til at bevæge Dem, og klare Dem selv.

SPØRGSMÅL: Hvor vanskeligt er det for Dem at...				
20. Stå ned i/op af badekarret?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
21. Sidde?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
22. Sætte Dem på/rejse Dem fra toilettet?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
23. Udføre tungere husarbejde?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt
24. Udføre lettere husarbejde?				
ikke	lidt	moderat	meget	ekstremt

ID:

Cuff, UE, proksimale	Filnavn	PVA	TVA	Max. VAS	PDT	PTL	PTT
Højre 1							
Højre 2							
Venstre 1							
Venstre 2							

Cuff, UE, distale	Filnavn	PVA	TVA	Max. VAS	PDT	PTL	PTT
Højre 1							
Højre 2							
Venstre 1							
Venstre 2							

Cuff, UE, begge	Filnavn	PVA	TVA	Max. VAS	PDT	PTL	PTT
Højre 1							
Højre 2							
Venstre 1							
Venstre 2							

Cuff, UE, temp. sum. LAV	Filnavn	PVA	TVA	Max. VAS	PDT	PTL	PTT
Højre 1							
Højre 2							
Venstre 1							
Venstre 2							

Cuff, UE, temp. sum. HØJ	Filnavn	PVA	TVA	Max. VAS	PDT	PTL	PTT
Højre 1							
Højre 2							
Venstre 1							
Venstre 2							

BILAG 4: DELTAGERINFORMATION

Kvantitativ smertemåling af patienter med slidgigt i knæet vha. cuff-almometri

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der udføres ved Center for Sans-Motorisk Interaktion, Aalborg Universitet, i samarbejde med Ortopædkirurgi Nordjylland.

Før du beslutter, om du vil deltage i forsøget, skal du fuldt ud forstå, hvad forsøget går ud på, og hvorfor vi gennemfører forsøget. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt.

Du vil blive inviteret til en samtale om forsøget, hvor denne deltagerinformation vil blive uddybet, og hvor du kan stille de spørgsmål, du har om forsøget. Du er velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til samtalen.

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at du har ret til betænkningstid, før du beslutter, om du vil underskrive samtykkeerklæringen.

Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage.

Beskrivelse af forsøget

Smerter i bevægeapparatet udgør en stor del af smerteklager hos patienter. Desuden er den nuværende behandling af lidelser i bevægeapparatet med eksisterende medikamenter ikke optimal. Smerter i led og muskler er et diagnostisk og terapeutisk problem, der kræver indsigt i smertemekanismerne for at forbedre diagnose og behandling. Ca. 1 ud af hver 7 patienter, der får udskiftet knæet som følge af slidgigt, vil stadig opleve smerter et år efter operationen. Ved at undersøge patienternes smertesystem før operation håber vi på at opnå viden, der på sigt kan hjælpe til forebyggelse af disse smerter.

Formålet med dette projekt er at vurdere, om smertemålinger før knæoperation kan anvendes til at forudsige, om patienter et år efter operationen oplever smerter.

Der vil blive anvendt en række smertemålingsmetoder i projektet.

Klinisk undersøgelse: Knæsmertens intensitet under forskellige forhold vil blive vurderet sammen med smertens udbredning.

Procedure 1: Følsomhed for tryksmerter

Følsomheden for tryksmerter bliver undersøgt på dit knæ, en muskel på underbenet samt på underarmen. Undersøgelsesstederne bliver fundet og markeret, hvorefter dine smertetærskler, dvs. hvornår det påførte tryk går fra tryk til smerte, bliver undersøgt. Herefter vil der blive påført trykstimulationer på undersøgelsesstederne for at undersøge smertefornemmelsen for hver trykstimulation.

Procedure 2. Gentagne stimulationer. Der påføres 10 trykstimuli (varighed 1 sek.) på tryksmertetærskel-niveau med 1 sek. mellem hver stimulation. Forsøgspersonerne scorer kontinuert smerteintensitet under sekventiel stimulation på en smerteskala.

Procedure 3: Manchettryksmerter

Manchettrykstimulation (en manchet der pustes op) bliver påført ved hjælp af en manchet, der bliver lagt omkring din overarm eller underben, for at undersøge, hvad der sker i det sensoriske system, som styrer smerter. Stimulationen bliver påført med et computer-kontrolleret apparat, der styrer trykket i manchetten, således der kan påføres en smertefornemmelse. Du skal angive smerteintensiteten på en elektrisk skala kaldet en visuel analog skala (VAS).

Varighed af forsøget.

Undersøgelserne varer samlet 2-2½ timer

Mulige risici og eventuelle bivirkninger

Ulempen ved forsøget er, at du vil opleve en mild til moderat smerte under stimulationerne. Desuden kan der, når der indsprøjtes saltvand, opstå blødning i huden eller muskler forårsaget af indstik af nålen. Direkte tryk kan stoppe blødningen, og et varmt omslag kan få blodansamlingen til at gå i opløsning. Der anvendes tynde nåle for at minimere risikoen for, at disse blødninger opstår.

Deltagelse i forsøget.

Det er frivilligt at deltage, og du kan når som helst trække dit tilsagn om deltagelse tilbage, uden at dette vil påvirke din nuværende eller fremtidige behandling. Du er blevet udvalgt til at deltage i undersøgelsen, enten fordi du tidligere har fået foretaget smertemålinger eller fordi du har fået foretaget en udskiftningsoperation af din knæprotese.

Du kan ikke deltage, hvis du er gravid, ikke er i stand til at medvirke til forsøget, har psykiske lidelser, indtager euforiserende stoffer eller for svag til at udholde vurderingsprocedurerne.

Afslutning af forsøget

Reagerer du efter forsøgslederens eller den klinisk ansvarliges vurdering uventet på procedurerne i forsøget, viser dig på anden vis ikke egnet til videre deltagelse i forsøget, eller der opstår forhold, der kan påvirke forsøgets kvalitet, kan forsøget til ethvert tidspunkt afsluttes. Forsøget som helhed vil blive stoppet, hvis det skulle vise sig, at forsøgspersonerne generelt ikke tolererer procedurerne i forsøget eller finder forsøget for udmattende.

Patienterne vil modtage kørselsgodtgørelse samt eventuelt kompensation for tabt arbejdsfortjeneste. Beløbet udbetales som B-indkomst.

Dette projekt er økonomisk støttet af Gigtforeningen med kr. 500.000. Beløbet indgår i en forskningsfond, som er undergivet offentlig revision.

Forsøget er godkendt af "Den Videnskabetiske Komité for Region Nordjylland", sagsnummer N- 2010050.

Vi håber, at du med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i forsøget, og at du føler dig rustet til at tage beslutningen om din eventuelle deltagelse. Vi beder dig også om at læse det vedlagte materiale "Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt".

Hvis du vil vide mere om forsøget, er du meget velkommen til at kontakte undertegnede.

Med venlig hilsen

Lars Arendt-Nielsen
(Klinisk ansvarlig)

Søren Skou

Mogens Berg Laursen

SMI

SMI

Området for Knæ- og
Hoftealloplastik

Aalborg Universitet

Aalborg Universitet

Ortopædkirurgien
Nordjylland

Fredrik Bajers Vej 7D-3

Fredrik Bajers Vej 7D-3

Sdr. Skovvej 11

9220 Aalborg Ø

9220 Aalborg Ø

9000 Aalborg

Tlf. nr.: 99408830

Tlf. nr.: 99408830

Tlf. nr.: 99 32 34 44

Mail: LAN@hst.aau.dk

Mail : sts@hst.aau.dk

Mail: on.mons@nja.dk

BILAG 5: FORSØGSPERSONERS RETTIGHEDER I ET BIOMEDICINSK FORSKNINGSPROJEKT

**DEN CENTRALE
VIDENSKABSETISKE
KOMITÉ**

The Danish National Committee
on Biomedical Research Ethics

Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt.

Som deltager i et biomedicinsk forskningsprojekt skal du vide at:

- din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kan kun ske efter, at du har fået både skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet og underskrevet samtykkeerklæringen
- du til enhver tid mundtligt, skriftligt eller ved anden klar tilkendegivelse kan trække dit samtykke til deltagelse tilbage og udtræde af forskningsprojektet. Såfremt du trækker dit samtykke tilbage påvirker dette ikke din ret til nuværende eller fremtidig behandling eller andre rettigheder, som du måtte have
- du har ret til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til informationssamtalen
- du har ret til betænkningstid, før du underskriver samtykkeerklæringen
- oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om dig, som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt
- opbevaring af oplysninger om dig, herunder oplysninger i dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven
- der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende din deltagelse i forsøget, bortset fra de dele, som indeholder forretningshemmeligheder eller fortrolige oplysninger om andre
- der er mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet

(Dette tillæg udgives af Den Centrale Videnskabsetiske komité og kan vedhæftes den skriftlige information om det biomedicinske forskningsprojekt. Spørgsmål til et projekt skal rettes til den regionale komité, som har godkendt projektet)

BILAG 6: SAMTYKKEERKLÆRING

Kvantitativ smertemåling af patienter med slidgigt i knæet vha. cuff-almometri

Erklæring fra forsøgspersonen:

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information og jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

Jeg ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage uden at miste mine nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg giver samtykke til, at deltage i forskningsprojektet og har fået en kopi af dette samtykkeark samt en kopi af den skriftlige information om projektet til eget brug.

Forsøgspersonens navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Ønsker De at blive informeret om forskningsprojektets resultat samt eventuelle konsekvenser for Dem?:

Ja ____ (sæt x) Nej ____ (sæt x)

Erklæring fra den forsøgsansvarlige: Lars Arendt-Nielsen og/eller Søren Skou

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om deltagelse i forsøget.

Den forsøgsansvarliges navn: Lars Arendt-Nielsen

(sæt x) Søren Skou

Dato: _____ Underskrift: _____

Projektidentifikation: N-2010050