

## ABSTRACT

## Landvindinger i forståelsen af oro-faciale smerter

Klinisk oral fysiologi omfatter den del af odontologien, der beskæftiger sig med oro-faciale smerter og kæbefunktion, okklusion samt saliva-fysiologien. Udgangspunktet for fagområdet hviler på en grundig forståelse af fysiologien for at kunne forstå, diagnosticere og behandle eller håndtere patofysiologiske tilstande i mund, tænder og kæber. Dette indlæg beskriver nogle af de landvindinger, der i særdeleshed er sket indenfor forståelsen af de oro-faciale smerter. Der findes således i dag veldefinerede diagnostiske algoritmer og kriterier for mange af de oro-faciale smertetilstande, og der er en stigende forståelse for kompleksiteten af de kroniske smerter samt behovet for en tværfaglig tilgang til håndteringen af disse.

# Fremtiden for klinisk oral fysiologi

Peter Svensson, professor og sektionsleder, dr.odont., odont.dr. (h.c.), ph.d., Sektion for Orofaciale Smerter og Kæbefunktion, Institut for Odontologi og Oral Helse, Aarhus Universitet, og gæsteforsker, Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Huddinge, Sverige, SCON – Scandinavian Center for Orofacial Neurosciences

Accepteret til publikation den 21. april 2017

Fagområdet klinisk oral fysiologi har eksisteret på Aarhus Universitet siden 2001 og erstattede den klassiske bidfunktionslære. I Aarhus blev sektionsnavnet i 2015 ændret til oro-faciale smerter og kæbefunktion, men er fortsat forankret i den kliniske orale fysiologi. Dette selektive indlæg vil kort gennemgå den aktuelle status for fagområdet samt diskutere perspektiver for forskning, undervisning og klinik.

### Forskningen viser vej

Et centralt emne i den oralfysiologiske forskning i Aarhus har i mange år været at udbygge forståelsen af komplekse oro-faciale smerter. Dette er sket igennem serier af eksperimentelle og kliniske studier på patienter med forskellige typer af oro-faciale smerter såsom temporomandibulære dysfunktionssmerter (TMD) i kæbeled eller kæbemuskler, smerter efter nervebeskadigelse (neuropatiske smerter) samt de idiopatiske oro-faciale smerter traditionelt betegnet som atypisk odontalgi eller atypiske ansigtssmerter. Stor vægt har været lagt på muligheden for at kunne differentialdiagnosticere oro-faciale smertetilstande bl.a. gennem systematiske undersøgelser af den somatosensoriske funktion ved såkaldte kvantitative sensoriske tests (QST) (1-5) samt elektrofysiologiske mål for den trigeminale excitabilitet (e.g. blinkreflekser) (6). Det er således vist, at disse undersøgelsesteknikker er reproducerbare og tilstrækkeligt sensitive til at bidrage med vigtig information om trigeminusnervens funktion (3,7-12). Desværre er QST og blinkrefleksmål apparaturtunge og følsomme teknikker, der ikke umiddelbart er realistiske at implementere i primærsektoren, hvorfor forskningen også har adresseret muligheden for at anvende mere simple og mindre tidskrævende teknikker såsom "semi-kvantitative sensoriske tests" og kvalitative sensoriske tests til at screene for somatosensoriske forandringer såvel intraoralt som ekstraoralt (13-16).

### EMNEORD

Orofacial pain; trigeminal physiology; classification, pain: risk factors

Sideløbende med disse originale forskningsprojekter har der i løbet af de sidste 4-5 år været aktiv dansk deltagelse i etablering af internatio-



Henvendelse til forfatter:  
Peter Svensson, email: peter.svensson@dent.au.dk



nale retningslinjer for diagnostik af TMD, trigeminusneuralgi samt kroniske smerter (17-19). Hvor fagområdet tidligere har været præget af usikkerhed omkring diagnostiske kriterier og specifikke undersøgelsesmuligheder, er der i dag styr på en god del af de oro-faciale smertetilstande til gavn for både forskning og klinik. En væsentlig klinisk problemstilling er de oro-faciale smertetilstande, der falder udenfor eller imellem hovedkategorierne såsom de persisterende idiopatiske oro-faciale smerter, der ofte er behandlingsrefraktære. Det vil således være et fremtidigt forskningsmål at øge viden om de patofysiologiske mekanismer, der ligger til grund for de idiopatiske oro-faciale smerter.

Generelt gælder for kroniske (oro-faciale) smerter, at der er et komplekst bio-psyko-socialt samspil, der måske mere retteligt burde hedde et psyko-socialt-biologisk samspil. Adskillige casekontrolstudier har identificeret multiple biologiske markører for fx kroniske kæbemuskelsmerter (for oversigt se: 20), og nyligt er det vist, at patienter med myofascial TMD har forøgede niveauer af interstitielt interleukin 6, 7, 9 og 13, hvilket kunne

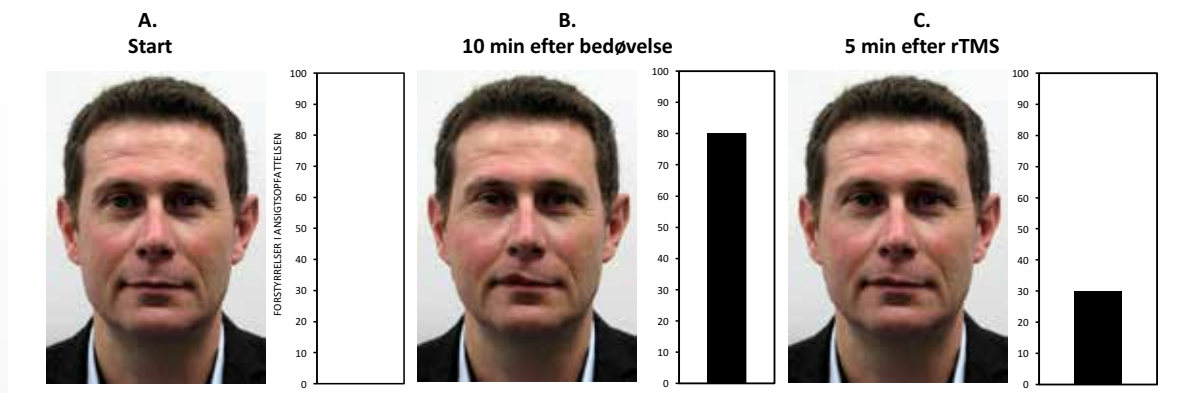
## KLINISK RELEVANS

Kroniske oro-faciale smerter hører under tandlægens ansvarsområde og kan i dag diagnosticeres og håndteres bedst med en tværfag-

lig tilgang. Viden og erfaring indhentet gennem kliniske forskningsprojekter er en væsentlig årsag til videreudviklingen af fagområdet.

antyde et inflammatorisk element i patofysiologien (21). Tidligere er det vist, at også den excitatoriske neurotransmitter glutamat (22) er forøget i muskulaturen samt også dopamin i plasma (23). Imidlertid har yderligere undersøgelser tydeligt vist den psykosociale komponent hos patienter med kroniske kæbeledssmerter (24). Med henblik på at skabe et overblik over de mange og forskelligartede psykologiske faktorer er der endvidere udviklet teknikker, der visuelt kan skabe en "psykologisk

### Perceptuel distortion



**Fig. 1.** Illustration af fænomenet "perceptuel distortion", der kan fremkaldes ved bedøvelse af fx n. infraorbitalis. Bedøvelsen medfører en oplevelse af at være "hævet", og at området er "forstørret". Dette er visualiseret med computerprogram, hvor området er "warpet" og gradvist forstørret (B). På en "ansigtsforstyrrelsesskala" er dette angivet til 80, hvor 0 repræsenterer "ingen forstørrelse" (A) og 100, at området er "dobbel så stort". I dette eksempel er den primære somatosensoriske cortex endvidere blevet stimuleret med repetitiv transkraniel magnet-stimulation (rTMS) i 40 sekunder, der her bevirker en reversibel hæmning af de kortikale nerveceller i det stimulerede område. Dette har en modulerende effekt på fænomenet perceptual distortion (C). Dette projekt er støttet af Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom. Lilja Dagsdottir takkes for assistance med figur.

**Fig. 1.** Illustration of the phenomenon "perceptual distortion" evoked experimentally by injection of local anesthetics around the infraorbital nerve. The nerve block is associated with a sensation of being "swollen" in the area and lip. This perceptual distortion can be visualized with the use of computer warping of the face using a special software and displaying a movie clip with gradual increases in size of the infraorbital region and lip. In addition, the participant can rate the perceived degree of swelling on a 0-100 scale with 0 being "no swelling" (A) and 100 representing "feeling twice as big in the face". In the present case, the perceptual distortion is rated as 80 on this 0-100 scale (B). Moreover, the somatosensory cortex has been stimulated with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for 40 sec leading to a reversible inhibition of the cortical neurons within the stimulated area and a decrease in the magnitude of perceptual distortion (C). The current ongoing project is supported by a grant from the Danish Research Council. Lilja Dagsdottir is thanked for assistance with the figure.

profil". Interessant er der også nyligt vist, at såkaldt perceptuel distortion, hvor et bedøvet eller smertefuldt område og i særdeleshed forbundet med nervebeskadigelse opleves som "forstørret" eller "hævet" hos raske individer og patienter med kroniske oro-faciale smerter (25-28). En bedre forståelse af de neurobiologiske og psykologiske mekanismer, der gør sig gældende ved vores naturlige opfattelse af ansigtet og munden, vil være vigtig at inddrage i forståelsen af kroniske oro-faciale smerter (Fig. 1).

Genetik og i særdeleshed epigenetik er også impliceret i den individuelle smertefølsomhed selvom den absolutte betydning samlet set forekommer at være relativt beskedne (29). Ligeledes har nye undersøgelser vist, at genotype af serotonin-receptoren 5HT-3 har en vis betydning for den analgetiske effekt af granisetron (30). Utvivlsomt vil nye undersøgelser i fremtiden teste specifikke genotypers indflydelse på både smertefølsomhed (31) og modtagelighed for analgetika. Med jævne mellemrum dukker også diskussionen om okklusionens betydning op samt brugsisme, selvom der fortsat ikke eksisterer solid videnskabelig evidens for en kritisk og entydig sammenhæng (20). De fleste forskere og klinikere vil imidlertid kunne enes om, at ætiologi og patofysiologi for TMD-smerter er både kompleks og multifaktoriel. Problemet har "blot" været at kunne identificere og rangere de individuelle risikofaktorer. Et stort amerikansk forskningsprojekt (OPPERA) har igennem de sidste 10 år indsamlet og analyseret hundredvis af mulige risikofaktorer på tusindvis af individer. De er nyligt forsøgt samlet i en "hit-liste" over de mest betydende risikofaktorer, der med al tydelighed viser berettigelsen af en psyko-social-biologisk tilgang til netop de kroniske TMD-smerter (29). Vi har aktuelt forsøgt at sammenfatte den eksisterende viden om de kroniske oro-faciale smerter patofysiologi og risikofaktorer i en ny model benævnt "stokastisk variation" (20). Udgangspunktet er lignende modeller for caries og parodontologi, hvor der kan være en tilfældig interaktion mellem de multiple risikofaktorer. Computersimuleringer antyder således, at sekvensen af risikofaktorer kan have en afgørende betydning for, om en patient udvikler kroniske smerter eller ej. Oplagt har sådanne modeller og simuleringer deres begrænsninger, men kan tjene som en konceptuel model for de kroniske oro-faciale smerter med implikation for deres håndtering. Håndtering af oro-faciale smerter er således ikke monoterapi, men derimod baseret på poly-modalitet med en individuel sammensætning af psykologiske, fysiurgiske og farmakologiske elementer. Fremtidig forskning vil fokusere på bedre at forstå de enkelte risikofaktorer betydning for den enkelte patient og skræddersy håndteringen deraf (20).

Der er generelt en betydelig indsats for at identificere biomarkører for sygdom – ikke blot for smerte – men også for orale tilstande som marginal parodontitis og caries. En tilgang er at foretage avancerede gentest af blod eller som en oplagt mulighed fra saliva. Saliva har stor betydning for oral funktion og besidder potentialet til at blive et værdifuldt diagnostisk medium. Salivaforskningen indenfor klinisk oral fysiologi

foregår i særdeleshed på Odontologisk Institut, Københavns Universitet.

Selvom diagnostiske gentest må antages at rumme fantastiske nye muligheder, vil de næppe kunne stå alene i kampen mod oro-faciale smerter. Komplexiteten af oro-faciale smerter er i al enkelhed enorm og vil kræve en koordineret forskningsindsats indenfor såvel basale smertemekanismer, psykologiske faktorer og kliniske forhold. Og heri ligger et betydeligt problem for ikke blot den fremtidige oro-faciale smerteforskning, men også undervisning og uddannelse samt kliniske håndtering.

### Udfordringer eller problemer?

Det forskningsmæssige problem kan kort beskrives som værende tæt relateret til de beskedne ressourcer indenfor odontologien. Odontologisk forskning overlever på relativt beskedne forskningsmidler og er sjældent støttet af de større nationale eller internationale forskningsfonde. I lyset af den eksisterende viden om kroniske oro-faciale smerter kompleksitet er det oplagt nødvendigt med interdisciplinære samarbejder, og her må odontologien koble sig på de større nationale forskningsgrupper, hvor bevillingerne også er større. Desværre eksisterer der fortsat ikke et speciale indenfor klinisk oral fysiologi/oro-faciale smerter og kæbefunktion, hvilket ud fra et diagnostisk og håndteringsmæssigt synspunkt betyder, at majoriteten af patienter skal håndteres i den primære sektor. Uddannelsesmæssigt er det derfor vigtigt, at det odontologiske curriculum giver en stærk basis og grunduddannelse indenfor fagområdet. Ydermere vil det være vigtigt at integrere en grundig funktionel forståelse i tæt relaterede fagområder såsom protetik og ortodonti samt aktivt at medinddrage viden om oro-faciale smerter kompleksitet i andre fagområder som fx endodonti, kirurgi og oral medicin.

I lyset af den aktuelle situation for odontologisk forskning har fagområdet klinisk oral fysiologi taget initiativ til at etablere et samarbejde mellem tilsvarende grupper i Skandinavien, som er benævnt SCON: Scandinavian Center for Orofacial Neurosciences. Aktuelt omfatter SCON grupperne på Karolinska Institutet med professorerne Malin Ernberg og Mats Trulsson samt på Malmø Tandlægehøjskole med professorerne Thomas List og Per Alstergren og Sektion for Orofacial Smerte på Institut for Odontologi og Oral Helse, Aarhus Universitet. Tilsammen udgør SCON således ca. 40 aktive forskere og råder over en række forskningsteknikker og apparatur, der muliggør mere ambitiøse forskningsprojekter. Tilsvarende er der etableret samarbejde indenfor den postgraduate uddannelse med tilbud om forskellige forskningskurser og symposier. SCON er et eksempel på nytænkning indenfor odontologien i ressourceknappe tider for at forsøge at opretholde skandinavisk forskning på allerhøjeste internationale niveau og facilitere præ- og postgraduate undervisning indenfor den del af odontologien, der bygger på en grundig forståelse af oral funktion og smerter.

## Sammenfatning

Fagområdet klinisk oral fysiologi har udviklet sig stærkt i løbet af de sidste to årtier og er godt på vej til at blive en stærk og voksen del af odontologien baseret på en solid forskningsindsats, der rækker direkte ind i klinikken med henblik på bedre diagnostik og håndtering af oro-faciale smerter og funktionsforstyrrelser. Udfordringen eller problemet vil være at sikre en fortsat vækst og udvikling og forhåbentlig øge rammerne for forskning, uddannelse og klinik fx gennem etablering af tættere

samarbejder med medicin samt en formaliseret uddannelse indenfor oro-faciale smerter og kæbefunktion.

## Tak

Forfatteren vil gerne takke kollegaer og samarbejdspartnere for deres bidrag til de omtalte forskningsprojekter.

Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom takkes for bevilling til projektet med perceptuel distortion vist i Fig. 1.

## ABSTRACT (ENGLISH)

### *The future for clinical oral physiology*

*Clinical oral physiology is the part of dentistry dealing with oro-facial pain and jaw function, occlusion and saliva physiology. Essential for the field is a profound physiological knowledge as a prerequisite to understand, diagnose and manage pathophysiological conditions in the orofacial region. This paper describes*

*some of the milestones, in particular within the knowledge base of orofacial pain. Today there is significant progress in the classification and diagnostic criteria for most of the orofacial pain conditions matched with an appreciation of the immense complexity of chronic pain and the need for an interdisciplinary approach for successful management.*

## Litteratur

- Svensson P, Baad-Hansen L, Pigg M et al. Guidelines and recommendations for assessment of somatosensory function in oro-facial pain conditions – a task force report. *J Oral Rehabil* 2011;38:366-94.
- Baad-Hansen L. Testing somatosensory function in the study of orofacial pain mechanisms. Doctoral Thesis 2016. Aarhus University.
- Baad-Hansen L, Pigg M, ElMasry SI et al. Intraoral somatosensory abnormalities in patients with atypical odontalgia – a controlled multicenter quantitative sensory testing study. *Pain* 2013;154:1287-94.
- Kothari SF, Baad-Hansen L, Oono Y et al. Somatosensory assessment and conditioned pain modulation in TMD pain patients. *Pain* 2015;156:2545-55.
- Kothari SF, Baad-Hansen L, Hansen LB et al. Pain profiling of patients with temporomandibular joint arthralgia and osteoarthritis diagnosed with different imaging techniques. *J Headache Pain* 2016;17:61.
- Costa YM, Baad-Hansen L, Bonjardim LR et al. Is the nociceptive blink reflex associated with psychological factors in healthy participants? *J Oral Facial Pain Headache* 2016;30:120-6.
- Baad-Hansen L, Pigg M, Yang G et al. Reliability of intra-oral quantitative sensory testing (QST) in patients with atypical odontalgia and healthy controls – a multicentre study. *J Oral Rehabil* 2015;42:127-35.
- Lu S, Baad-Hansen L, Zhang Z et al. Reliability of a new technique for intraoral mapping of somatosensory sensitivity. *Somatosens Mot Res* 2013;30:30-6.
- Lu S, Baad-Hansen L, Zhang Z et al. Spatial and temporal effects of capsaicin and menthol on intraoral somatosensory sensitivity. *J Oral Facial Pain Headache* 2015;29:257-64.
- Lu S, Svensson P, Zhang Z, List T et al. Effect of experimental periodontal ligament pain on gingival somatosensory sensitivity. *J Oral Facial Pain Headache* 2017;31:72-9.
- Mo X, Zhang J, Fan Y et al. Thermal and mechanical quantitative sensory testing in Chinese patients with Burning Mouth Syndrome – a probable neuropathic pain condition? *J Headache Pain* 2015;16:84.
- Honda M, Baad-Hansen L, Iida T et al. Somatosensory profile changes on the tongue evoked by topical capsaicin application in healthy individuals. *J Oral Facial Pain Headache* 2017 (In Press).
- Naganawa T, Baad-Hansen L, Ando T et al. Influence of topical application of capsaicin, menthol and local anesthetics on intraoral somatosensory sensitivity in healthy subjects – temporal and spatial aspects. *Exp Brain Res* 2015;233:1189-99.
- Naganawa T, Iida T, Baad-Hansen L et al. Application of a new palpometer for intraoral mechanical pain sensitivity assessment. *J Orofac Pain* 2013;27:336-42.
- Agbaje J, De Laat A, Constantinus P et al. Agreement between quantitative and qualitative sensory testing of changes in orofacial somatosensory sensitivity. *J Oral Rehabil* 2017;44:30-42.
- Baad-Hansen L, Pigg M, Ivanovic SE et al. Chairside intraoral qualitative somatosensory testing: Reliability and comparison between patients with atypical odontalgia and healthy controls. *J Orofac Pain* 2013;27:165-70.
- Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache* 2014;28:6-27.
- Treede RD, Rief W, Barke A et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015;156:1003-7.
- Crucchi G, Finnerup NB, Jensen TS et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology* 2016;87:220-8.
- Svensson P, Kumar A. Assessment of risk factors for orofacial pain and recent developments in classification. Implications for management. *J Oral Rehabil* 2016;43:977-89.
- Louca Younger S, Christidis N, Svensson P et al. Increased levels of intramuscular cytokines in patients with jaw muscle pain. *J Headache Pain* 2017;18:30.
- Castrillon E, Ernberg M, Cairns BE et al. Interstitial glutamate concentration is elevated in the masseter muscle of myofascial temporomandibular disorder patients. *J Orofac Pain* 2010;24:350-60.
- Dawson A, Stensson N, Ghafouri B et al. Dopamine in plasma – a biomarker for myofascial TMD pain? *J Headache Pain* 2016;17:65.
- Kothari SF, Baad-Hansen L, Svensson P. Psychosocial profiles of temporomandibular disorder patients: A proposal of a new approach to present complex data. *J Oral Facial Pain Headache* 2017 (In Press).
- Dagsdóttir LK, Skyt I, Vase L et al. Reports of perceptual distortion of the face are common in patients with different types of chronic orofacial pain. *J Oral Rehabil* 2016;43:409-16.
- Dagsdóttir LK, Skyt I, Vase L et al. Experimental orofacial pain and sensory deprivation lead to perceptual distortion of the face in healthy volunteers. *Exp Brain Res* 2015;233:2597-606.
- Skyt I, Dagsdóttir L, Vase L et al. Painful stimulation and transient blocking of nerve transduction due to local anesthesia evoke perceptual distortions of the face in healthy volunteers. *J Pain* 2015;16:335-45.
- Honda M, Baad-Hansen L, Iida T et al. Perceptual distortion of the tongue by lingual nerve block and topical application of capsaicin in healthy women. *Clin Oral Investig* 2017 (In press).
- Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD et al. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPERA Studies. *J Dent Res* 2016;95:1084-92.
- Louca Younger S, Christidis N, Hedenberg-Magnusson B et al. Influence of polymorphisms in the HTR3A and HTR3B genes on experimental pain and the effect of grisetron. *PLoS One* 2016;11:e0168703.
- Horjales-Araujo E, Demontis D, Lund EK et al. Emotional modulation of muscle pain is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene. *Pain* 2013;154:1469-76.