

## Abstract

## Oversigt over smertens neurobiologi

Kan smerte være andet end et symptom på vævsbeskadigelse og måske blive til en sygdom i sig selv? Den seneste viden om smertens neurobiologi præsenteres i denne oversigtsartikel, og der gennemgås kort fire forskellige typer af smerte: den nociceptive, den inflammatoriske, den neuropatiske og den funktionelle smerte. Endvidere fremhæves hjernens rolle for den kliniske præsentation af smerte samt de muligheder, der i dag er til stede for at undersøge kompleksiteten af smerten.

# Orofaciale smerter – fra symptom til neurodegenerativ sygdom

Peter Svensson, professor og afdelingsleder, dr. et lic.odont.,  
Afdeling for Klinisk Oral Fysiologi, Odontologisk Institut, Aarhus  
Universitet

Lene Baad-Hansen, lektor, ph.d., Afdeling for Klinisk Oral Fysiologi,  
Odontologisk Institut, Aarhus Universitet

I denne oversigtsartikel vil vi beskæftige os med orofaciale smerter i et bredt neurobiologisk perspektiv, og vi vil tage udgangspunkt i to forskellige kasuistikker, der skal illustrere spændvidden i smertebegrebet og vise nødvendigheden af en konceptuel differentieret tilgang til diagnostik og behandling. Smerte er defineret af International Association for the Study of Pain (IASP) i 1979 som "En sensorisk og ubehagelig oplevelse forbundet med truende eller faktisk vævsbeskadigelse eller udtrykt, som om en sådan forelå". Definitionen har været banebrydende og er fortsat dækkende og angiver kompleksiteten i smertebegrebet. Ofte sker der desværre en utilsigtet simplificering, og der fokuseres på smerte alene som et symptom eller biprodukt i forbindelse med vævsbeskadigelse. I dette perspektiv er den nociceptive transmission i højsædet fra det læderede område til opfattelsen og udtrykket af smerte – den såkaldte "bottom-up"-tilgang. De seneste årtiers forskning og kliniske observationer har imidlertid bidraget med en modsatrettet "top-down"-tilgang, der forudsiger, at hjernen er i stand til radikalt at ændre og modulere det afferente input i det nociceptive system og dermed spiller en altafgørende rolle for præsentationen af smerten. I begge situationer er det vigtigt at have viden om smertens neurobiologi.

## Spektrum af orofaciale smerter

### Kasus # 1

En 35-årig kvinde henvender sig til din klinik med akutte smerter i venstre side af overkæben. Smerterne er debuteret, efter at en tand i venstre overkæbe igennem flere uger har været følsom over for koldt og varmt. Smerterne er kraftige og varer i halve timer for så at aftage. Smertestillende medicin som kodimagnyl dulmer lige akkurat smerterne, men patienten er forpint og har sovet dårligt de sidste par nætter. Allerede på dette tidspunkt i anamnesen vil de fleste være sporet ind på en odontogen baggrund for smerten og sandsynligvis en form for akut pulpitis.

**Emneord:**  
Orofacial pain;  
trigeminal  
physiology;  
pathophysiology;  
pain assessment

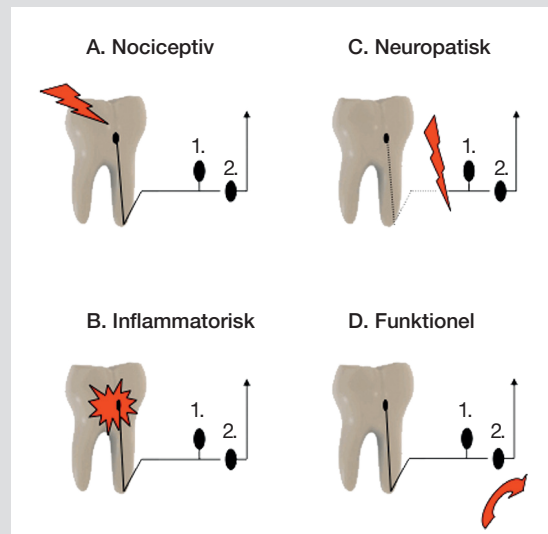


Den kliniske undersøgelse viser sekundær caries i +5, og røntgen viser en profund carieslæsion med involvering af pulpa. I denne situation vil anamnese og objektiv undersøgelse samt den supplerende røntgenundersøgelse medføre en sikker arbejdsdiagnose, nemlig //pulpitis acuta +5//, og man vil ikke tøve længe med at iværksætte en rodbehandling. Dette eksempel kunne være en prototype på en "bottom-up"-situation; smerten er et biprodukt af en inflammatorisk tilstand i pulpa, og når adækvat behandling iværksættes, forsvinder symptomet igen.

Den neurobiologiske baggrund for denne smerte er naturligvis, at pulpa, som de fleste andre væv, er innervet rigeligt med frie, tynde myeliniserede og umyeliniserede nerve-ender (A-delta, C-fibre) (Fig. 1A) (1). Disse nerveender er beklædt med en stribe ionkanaler og receptorer, der, hvis de bliver aktiveret, og nervecellens membranpotentiale overstiger en kritisk tærskelværdi, medfører affiring af et eller flere aktionspotentialer, der propagerer langs aksonet imod centralnervesystemet (2). Førsteordensneuronerne i trigeminusområdet har som hovedregel deres cellelegemer lokaliseret til ganglion trigeminale og de afferente nervefibre danner synapse med de sensoriske trigeminuskerner i hjernestammen. Specielt har subnucleus caudalis været tilskrevet nociceptiv funktion, men også andre såsom subnucleus interpolaris og subnucleus oralis medvirker i normal nociceptiv transmission (2). Betydelige landvindinger inden for forståelsen af de primære nervefibre har gjort, at man i dag kender mange af de detaljerede aktiveringsmekanismer af ionkanalerne og receptorerne. Det er således et meget differentieret mønster af signaler, der kan triges ved aktivering af TRPV1-8 (transient receptor potential vanilloid)-receptorer, ASIC (acid-sensing ion channels), P2X3 (purinergic receptor-channels) mfl. Flere af receptorerne er blevet klonet, og aktiveringsmekanismer er beskrevet i detaljer. Den normale "aktivering" medfører et on-off-respons, som man fx kender, når man prikker sig på fingeren med en nål (mekaniske stimulus), og når nålen fjernes, ophører smerten. Dette er også baggrunden for mange af de procedurerelaterede smerter (sondering af pocher, dentinoverflader etc). Man anvender udtrykket en transient (forbigående) eller nociceptiv smerte, der biologisk set har stor betydning som et advarselssignal med den hensigt at beskytte organismen og forhindre vævslæsion (1,3).

Såfremt der sker en egentlig vævsbeskadigelse (traume, infektion) fungerer det nociceptive system fortsat som et advarselssignal om, at der er noget på færde (Fig. 1B). Imidlertid ændres det lokale miljø markant i vævet omkring læsionen eller infektionen (celleruptur), hvilket tiltrækker inflammationsceller, der med deres produkter bidrager til den inflammatoriske proces, der klassisk er kendetegnet ved kardinalsymptomerne: rubor (rødme pga. vasodilatation), tumor (hævelse pga. ekstravasation og permeabilitetsændringer i karrene), calor (varme pga. øget blodcirkulation), dolor smerte pga. de inflammatoriske substansers effekt på nervefibre) og functio laesa (nedsat funktionsniveau) (3). Ændringerne i det lokale vævmiljø kommer dels fra vævsnedbrydningen, immuncellerne, karrene, sympatiske nerver samt fra nervefibrene

### Skematisk præsentation af fire basale smertemekanismer



**Fig. 1.** Skematisk præsentation af fire basale smertemekanismer.

A. Nociceptiv smerte. Intense stimuli (rødt lyn) kan aktivere specifikke receptorer på de primære afferente nervefibre (1) og sende information videre til 2.-ordens-neuroner i hjernestammen (2). Derfra ledes informationer videre til hjernen.  
B. Inflammatorisk smerte. Vævslæsion eller infektion kan medføre reversible forandringer i omgivelserne for de primære nervefibre, der kan sensibiliseres og derved lettere sende information videre til centralnervesystemet med smerte til følge.  
C. Neuropatisk smerte kan opstå ved læsioner på den primære nervefiber, hvilket giver anledning til radikale og ofte irreversible ændringer i nervens måde at reagere på.  
D. Funktionel smerte. Her kendes årsagen ikke, men der sker en forstærkning (rød pil) i centralnervesystemet af afferent input, hvilket kan medføre en generaliseret smerteoverfølsomhed.

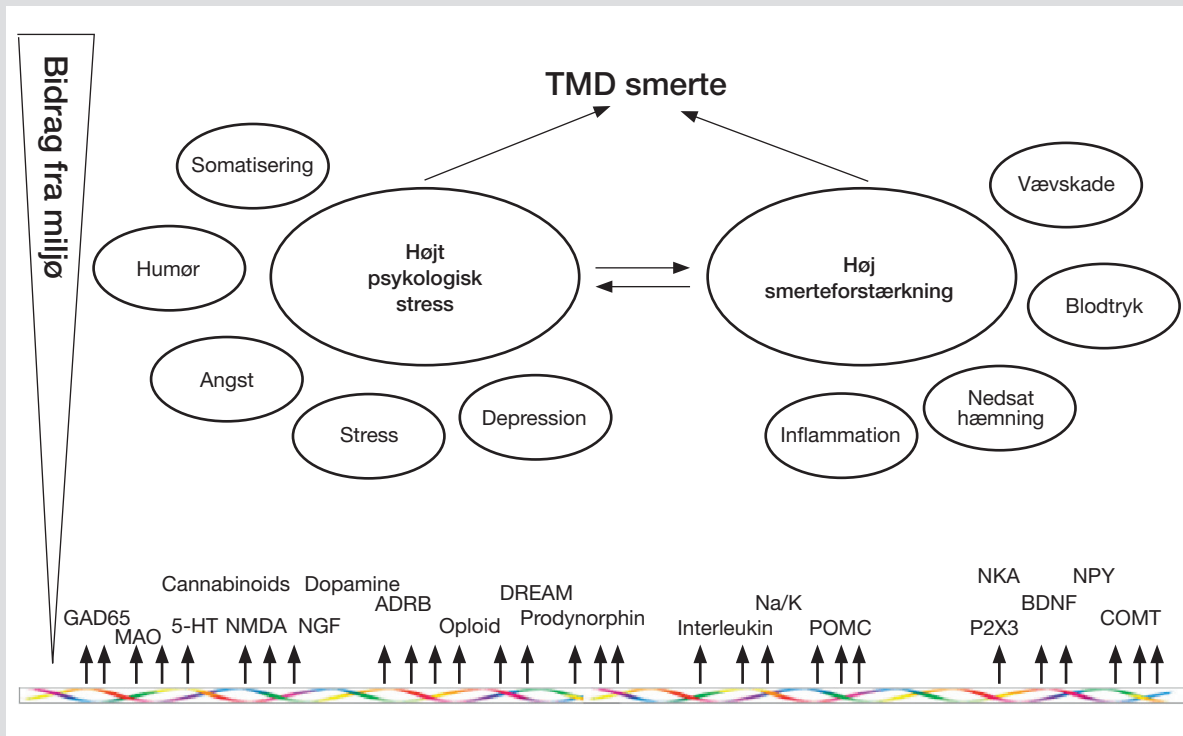
**Fig. 1.** Schematic presentation of four basic pain mechanisms.

A. Nociceptive pain. Intense stimuli (red flash) can activate specific receptors on the primary nociceptive afferent nerve fibres (1) and send information further on to second order neurons in the brainstem. From the brainstem information is transmitted to the higher order brain centers.  
B. Inflammatory pain. Tissue lesions or infections can lead to reversible changes in the local environment around the primary nociceptive afferent nerve fibres and lead to sensitization which causes a decrease in activation thresholds and more intense firing of the nerve fibers with spontaneous pain as a consequence.  
C. Neuropathic pain can occur due to lesions of the primary afferent nerve fiber which causes radical and often irreversible functional changes.  
D. Functional pain. The cause is not known but there is an amplification in the central nervous system of afferent inputs which can cause a generalised pain hypersensitivity.

selv. Denne "inflammatoriske suppe" bevirker principielt to reaktioner i forhold til nervefibrene: 1) der sker en aktivering og 2) der sker en sensibilisering, hvilket vil sige, at tærsklen for den adækvate stimulus sænkes. Det betyder at der skal mindre mekanisk, termisk eller kemisk energi (stimulus) til, for at nervefibren sender aktionspotentialer af sted (3,4). Endvidere afsendes flere aktionspotentialer til hvert enkelt stimulus, og aktiviteten kan være længere end varigheden af stimulus. Endvidere kan der forekomme spontane affyringer af aktionspotentialer uden stimulus. Disse fænomener kendes også i klinikken, hvor et inflammatorisk område kan være smertefuld og er mere følsomt over for berøring og varmepåvirkninger (såkaldt mekanisk og termisk allodyni og

hyperalgesi). Samtidig med disse ændringer i den primære nervefiber (perifer sensibilisering) reagerer 2.-ordens-neuronet også på den forøgede trafik med aktionspotentialer (2). Ionkanaler og receptorer på 2.-ordens-neuronet i trigeminuskernerne bliver tilsvarende aktiveret og sensibiliseret bl.a. via fosforylering af NMDA-receptorerne (N-methyl-D-aspartate). Det intracellulære miljø ændres pga. denne aktivitet, og resultatet er etablering af en hypereksitabel cellemembran, der ligeledes spontant og med forøget respons kan afsende flere aktionspotentialer til de højere centre i centralnervesystemet (central sensibilisering). Derudover kan der ske tab af de normalt forekommende hæmmende netværk (præ- og postsynaptisk hæmning) og ændringer i det endogene

Gen x miljø model for komplekse smerter



**Fig. 2.** Gen x miljø model for komplekse smerter fx temporo-mandibulær dysfunktion (TMD). Bemærk, modellen tager ikke højde for mulige kønsbetingede forskelle, etniske eller kulturelle forskelle. Genetiske varianter kan ikke alene forklare TMD-smerter, men kræver en interaktion med miljømæssige forhold, der spiller en varierende rolle for den samlede udvikling og præsentation af smerten. Psykologisk stress og forhold, der bidrager til stor smertefølsomhed, ses som væsentlige miljømæssige faktorer, der kan give anledning til smerte. Modificeret efter Diatchenko et al. 2006 (7). Der er nævnt en række forskellige neuroaktive molekyler, receptorer og ionkanaler, der indgår i den nociceptive transmission – for yderligere forklaring henvises til (7).

**Fig. 2.** Gen x environment model of complex pain, e.g., temporomandibular disorders (TMD). Note that the model does not include gender-related or ethnic or cultural influences on pain. Genetic variability alone cannot explain TMD pain but can interact with environmental factors with different impact on the development and presentation of pain. Modified from Diatchenko et al. 2006 (7). A number of neuroactive substances, receptors and ion-channels important for nociceptive transmission are mentioned – the reader is referred to (7) for further explanations.



smertehæmmende system, der bl.a. omfatter endorfin, enkafalin, og dynorfin. Normalt vil denne centrale sensibilisering være reversibel i forbindelse med en vævsskade, så vi vil forvente, at patient # 1 efter ca. én uge vil være helet tilstrækkeligt til, at den øgede følsomhed er aftaget (4,5).

De neurobiologiske reaktioner efter en vævslæsion minder på en række områder om de reaktioner, der kan observeres efter en beskadigelse af selve nervesystemet (neuropatisk smerte), men der er også en række vigtige forskelle (Fig. 1C) (1). Nervebeskadigelse fx ved direkte overskæring eller kompression af nerver bevirker degenerative forandringer i nervevævet, og der sker en kompliceret sekvens af op- og nedregulering af ion-kanaler og receptorer på nervecellens overflade. Afhængigt af beskadigelsens omfang kan den perifere del af nerven helt gå til grunde, og det er indtil videre ikke muligt at regenerere denne del af nerven, selvom der bl.a. forskes i sådanne muligheder for styret vævsregeneration. Ofte vil der således efter en nervelæsion være et lokaliseret område svarende til nervens perifere innervationsområde, hvor der er nedsat eller helt tabt følsomhed. Dette område med hypoæstesi/anæstesi kan imidlertid maskeres af fænomener med øget følsomhed (hyperæstesi/paræstesi/allodyni/hyperalgesi), og man kan observere den paradoksale reaktion, at normalt ikke-smertevoldende påvirkninger nu giver anledning til udtalt smerte og ubehag (1,4,5). Den nyeste viden peger også i retning af, at nervevævs støttevæv – neuroglia – ikke blot fungerer som støtte, men aktivt indgår i sensibiliseringen af nervecellerne. Ligeledes spiller immunsystemet en væsentlig rolle ved både inflammatoriske og neuropatiske smertetilstande. Ekstraktion af tænder og ekstirpation af pulpa er strengt set nervebeskadigelser – deafferentiering – men som et særligt kendetegn ved den trigeminale region og trigeminusnerven sker der kun relativt sjældent permanente ændringer i følsomheden måske pga. den genetiske kodning med tab af mælketsandstøt og en ”større resistens” af n. trigeminus (4,5).

Forskningen har også vist med al tydelighed, at i situationer med inflammatorisk og neuropatisk smerte er det ikke kun 1.- og 2.-ordens-neuronerne, der bliver påvirket (sensibiliseret). Således vil der i centrale netværk af hjernen, hvor den nociceptive information afkodes, fortolkes, sammenlignes og endeligt udtrykkes, ske målbare ændringer – såkaldt kortikal plasticitet (6). Klassiske hjernescannings-undersøgelser af patienter med fantomsmerter efter amputation af en arm har vist, at den somatosensoriske repræsentation af armen ændres markant (flytter sig), og at graden af ændring er korreleret til intensiteten af smerterne. Der er derfor generel konsensus om, at denne form for kortikal plasticitet er ”dysfunktionel” og kan være medvirkende til at vedligeholde smerte i fx neuropatiske smertetilstande. Områder af hjernen, der normalt bliver aktiveret ved nociceptive stimuli (”pain matrix”), ændrer sig også med øget aktivitet i områder såsom anterior cingulus, insula, SII (sekundær somatosensorisk cortex) og præfrontalt. Endvidere rekrutteres flere områder, der normalt ikke ses aktiveret ved processering af nociceptive information.

## KLINISK RELEVANS

Den kliniske præsentation af smerte kan sammenlignes med en mosaik, hvor der indgår multiple faktorer, der kan sammensættes på uendelige mange måder. Præsentationen bliver derfor afgørende forskellig til trods for de samme grundbestanddele. Tandlæger bliver derfor nødt til at foretage en helhedsvurdering under skyldig hensynstagen til de enkelte bestanddele. Samtidig bør tandlæger også være opmærksomme på forskellige typer af smerte – nociceptiv, inflammatorisk, neuropatisk og funktionel – samt forskellen på en ”bottom-up” og en ”top-down” model. Der sker nemlig desværre ofte en utilsigtet simplificering, hvor tandlægen fokuserer på smerten alene som et symptom i forbindelse med vævsbeskadigelse, den såkaldte bottom-up tilgang.

Så langt så godt i vores forståelse af smerte som et symptom på vævsbeskadigelse eller nervebeskadigelse, men smertesystemet er faktisk endnu mere kompliceret end som så, og det er først inden for de senere år, at dybden og graden af kompleksitet er ved at gå op for forskere og klinikere, der beskæftiger sig med smerte.

### Kasus # 2

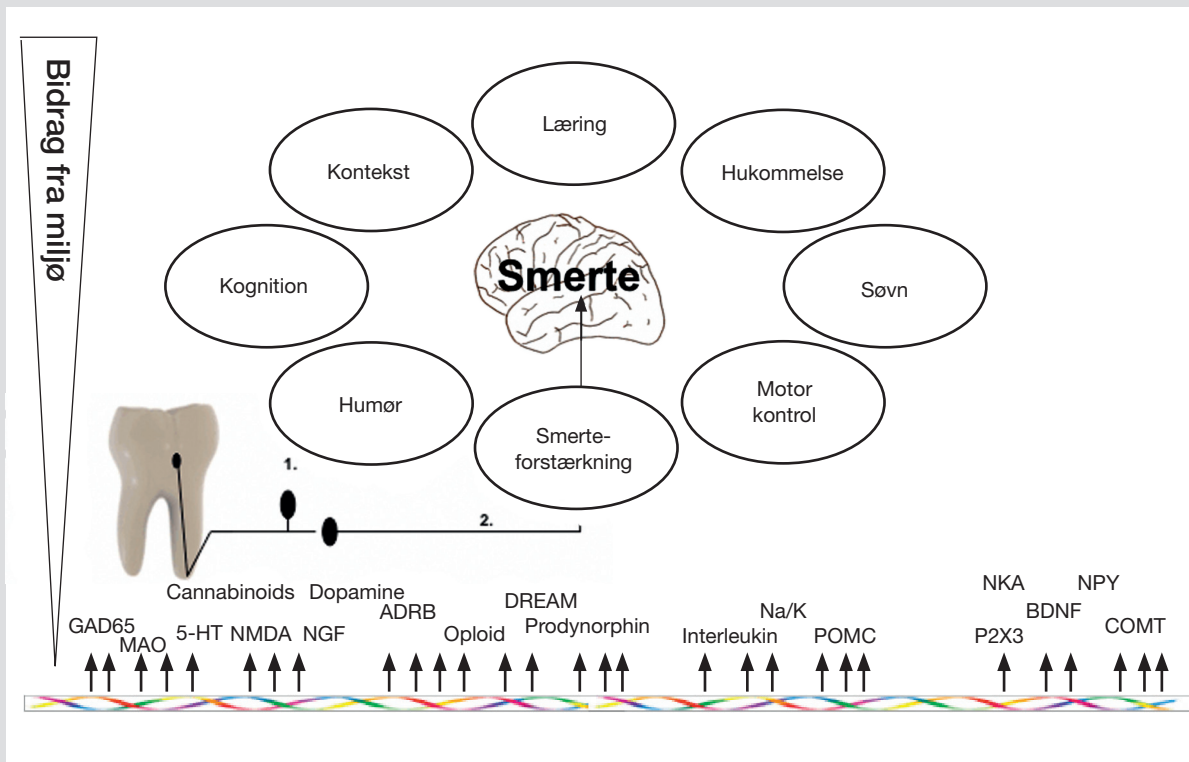
En 35-årig kvinde har igennem de sidste to år henvendt sig gentagne gange til sin tandlæge med vedvarende, ulidelige smerteproblemer først debuterende i venstre side af overkæben og senere også i højre side af overkæben og nu i venstre side af underkæben og kommer nu til dig for hjælp. Smerten er til stede konstant og ikke umiddelbart påvirkelig af tygning eller varme/kolde fødeemner. I starten kunne smerten dulmes af håndkøbsmedicin men panodil, ibumetin og kodimagnyl er nu uden effekt. Patienten har fået rodbehandlet to tænder i venstre side af overkæben, idet der var dybe fyldninger dog uden perforation til pulpa. Der er foretaget ortograd revision af disse rod fyldninger og retrograd rod fyldning, da der ikke kunne opnås sufficient rod fyldning på den mesiofaciale rod af +6. Senest er +6 ekstraheret pga. tilbagevendende smerter. Smerten har bredt sig til højre side af overkæben, og også her er der foretaget to rodbehandlinger og en ekstraktion. Du tøver naturligvis med at fortsætte rækken af rodbehandlinger og ekstraktioner, da smerten nu også omfatter venstre side af underkæben. Din objektive undersøgelse viser sufficente fyldninger i præmolare og molarsegmentet og fravær af oplagte patologiske forhold. På røntgen kan der ikke ses carieslæsioner, rod fyldningerne vurderes radiologisk sufficente, og der ses ingen efterladte rodspidser eller knoglepatologi i de afficerede områder. De fleste tandlæger vil nok foretrække ikke at skulle bruge kostbar tid på en sådan patient. Patienten er endvidere vanskelig og klagende: Hun sover dårligt, er på sygeorlov pga. smerterne og nu med risiko for at miste sit job. Hun er nedtrykt og energiforladt og har ikke længere overskud til sin familie eller

sociale liv. Hun føler sig desuden forurettet, idet hun mener, at en af de tidligere behandlere har begået fejl, og hun har indledt klagesag, der endnu verserer. Ud over smerterne i ansigtet har hun ondt i nakken efter piskesmældslæsion for tre år siden, og hun har problemer med ryggen, ligesom hun er overvægtig og under udredning for diabetes og hypertension. Hendes egen læge har ordineret tricykliske antidepressiva pga. det påvirkede humør.

Det er oplagt, at en "bottom-up"-model ikke kan forklare patientens smerter – smerten er ikke længere et symptom på en identificérbar sygdom, og reaktionen på tidligere behandlinger har været meget atypisk pga. den manglende restitution. Lægmandsdiagnosen ville være, at patienten har "et andet problem", hvilket kunne være en form for somatiseringsdiagnose eller en funktionel smertelidelse (Fig. 1D) (1). Her blander vores forståelse af det somatiske nervesystems funktion sig sammen med de psykologiske og kognitive processer, der naturligt ligger i

hjernens funktion. Der er således kun netop begyndt at komme modeller for mere komplicerede smertetilstande (Fig. 2) (7). Disse modeller antager på basis af forskellige data og resultater, at samspillet mellem gener og miljø er afgørende for udtrykket af smerter. Der er to hovedkomponenter, der regulerer smertetilstanden – den ene er stressrelaterede tilstande, og den anden er graden af smertefølsomhed (med en række neurobiologiske forhold). Den genetiske faktor er illustreret i betydningen af fx COMT (catechol-O-methyltransferase) – et vigtigt enzym, der metaboliserer katekolaminer og noradrenalin, og som eksisterer i forskellige former bestemt af varianter af genet, der koder for COMT (haplotyper). Personer med lav enzymatisk aktivitet af COMT er i undersøgelser fundet mere smertefølsomme og i højere risiko for at udvikle fx TMD (temporomandibulær dysfunktion)-problemer. Der er naturligvis hundrevis af andre relevante gener, der kan bidrage til at modulere smertetransmis-

Top-down"-smertemodell



**Fig. 3.** Forfatterens forslag til "top-down"-smertemodell med hensyntagen til genetiske faktors indflydelse på nociception, emotioner, kognition, læring, søvn etc. Modellen understreger den altafgørende betydning af hjernen for smerten og vigtigheden af at vurdere samspillet med en række psykologiske, neurodegenerative og funktionelle faktorer.

**Fig. 3.** The authors proposal of a "top-down" pain model which takes into account the genetic variability on nociception but also addresses the crucial influence of emotions, cognition, learning, sleep etc. The model emphasizes the importance of the brain for the presentation of pain and the necessity to assess the interaction with psychological, neurodegenerative and functional factors.





sion og udtryk af smerten, og mange af disse er under udredning på nuværende tidspunkt (Fig. 2). Vigtigheden i modellen er, at den kan forklare de ofte meget individuelle variationer i præsentationen af smerterne og på et neurobiologisk grundlag. Men modellen er faktisk mere kompliceret end som så, idet der i udtrykket af smerte også indgår humør, kontekst, strukturelle forandringer, søvnregulation, læring, motorisk funktion mv. Et forslag til en konceptuel model er vist i Fig. 3. Udfordringen for forskningen vil ligge i at forstå de multiple interaktioner mellem de forskellige faktorer, men dette vil være muligt med moderne bioinformatik og kontrollerede undersøgelser. Fx kan man vise, at motorisk læring bevirker en kortikal plasticitet, der medfører, at man faktisk kan indlære en given øvelse. Hvis man samtidig med den motoriske læring udsættes for smertefuld påvirkning, hæmmes denne kortikale plasticitet, og læringen forringes (8). Der er i andre studier vist, at depression virker forstærkende på oplevelsen af forskellige smertepåvirkninger. Katastrofetænkning er endvidere et eksempel på en forstærkende effekt på smerten og kan have direkte effekt på motorisk funktion ved yderligere at hæmme gennemførelsen af visse bevægelser. Talrige undersøgelser har nu dokumenteret betydningen af forventninger på smerteopfattelsen og identificeret de involverede kortikale områder i fænomener såsom placebo og nocebo (modsat placebo-effekt) (6). Moderne afbildningsteknikker (funktionel MRI = magnet resonans-billeddannelse, PET = positron-emissions-tomografi, MEG = magneto-encephalografi mfl.) har potentialet til at vise de kortikale forandringer, der opstår ved interaktionen mellem flere af de nævnte baggrundsfaktorer (Fig. 3). Det er endvidere påfaldende, at disse afbildningsteknikker også har vist egentlige strukturelle forandringer i den grå substans – atrofiske forandringer i hjernen pga. smerten. Dette er netop et af tidens ”hotte” forskningsområder, idet sådanne målbare forandringer i form af udtynding af hjernebarken i kritiske områder giver et helt nyt lys på konsekvensen af persisterende smertetilstande. Man kan derfor med rette hævde, at den vedvarende smerte for længst er ophørt med at være et simpelt advarselssignal, men i stedet er blevet til en neurodegenerativ lidelse på linje med Parkinsons lidelse, demens, dissemineret sklerose mv. I den fortsatte udredning af smertens neurobiologi vil billeddannende teknikker i kombination med en detaljeret beskrivelse af den enkelte patients smertekarakteristika (fænotype) og genotype kunne antages at være afgørende. Patient # 2 skal oplagt forsøges håndteret an-

derledes end patient # 1, hvor opmærksomheden var rettet mod den perifere stimulus’ betydning for smerten. Hos patient # 2 vil der næppe ske væsentlige forandringer, hvis opmærksomheden fortsat er rettet på det perifere nociceptive input. I denne situation skal opmærksomheden rettes på de emotionelle, kognitive og sociale forhold, der er med til at fastholde smerten. Smerteintensiteten kan være den samme, men smertens neurobiologi væsentlig forskellig og behandlingen ligeledes forskellig. ■

---

### Abstract (English)

#### *Orofacial pain – from symptom to neurodegenerative disease*

Pain is traditionally considered a symptom associated with tissue lesions but can pain in fact transform into a disease in its own right? The most recent knowledge in the field of the neurobiology of pain is presented in this short update with emphasis on four types of pain: nociceptive, inflammatory, neuropathic and functional types of pain. In addition, the crucial importance of the brain for the clinical manifestations of pain is discussed and the current possibilities for the investigation of the complexity of pain are presented.

---

### Litteratur

1. Woolf CJ, American College of Physicians, American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140: 441-51.
2. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 57-91.
3. Svensson P, Sessle BJ. Orofacial pain. In: Miles TS, Nauntofte B, Svensson P, eds. *Clinical oral physiology*. Chicago: Quintessence, 2004; 93-139.
4. Svensson P, Baad-Hansen L. Facial pain. In: Wilson P, Watson PJ, Haythornthwaite JA, Jensen TS, eds. *Clinical pain management*, 2nd ed. London: Hodder Arnold, 2008; 467-83.
5. Sessle BJ, Baad-Hansen L, Svensson P. Orofacial pain. In: Lynch M, Craig K, Peng P, eds. *Clinical pain management: a practical guide*. Wiley Blackwell, 2009 (In press).
6. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007; 55: 377-91.
7. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Fillingim RB, Maixner W. Idiopathic pain disorders – pathways of vulnerability. *Pain* 2006; 123: 226-30.
8. Boudreau S, Romaniello A, Wang K, Svensson P, Sessle BJ, Arendt-Nielsen L. The effects of intra-oral pain on motor cortex neuroplasticity associated with short-term novel tongue-protrusion training in humans. *Pain* 2007; 132: 169-78.