

Forord til temanummeret om smerter 1998

Det er nu 11 år siden at *Tandlægebladet* bragte et temanummer om smertetilstande i odontologisk praksis. Hvad er der så sket på den front siden da, kunne man retfærdigvis spørge?

Det aktuelle temanummer om smerte med et panel af nationale og internationale forskere og klinikere forsøger at besvare dette spørgsmål og beskrive hvor den almene og odontologiske smerteforskning og smertebehandling befinder sig i dag.

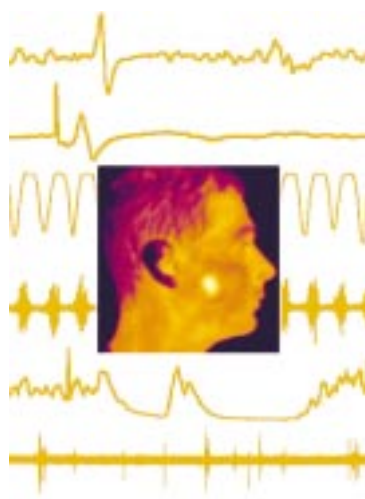
En af de mange udfordringer vi som klinikere møder i dag, er at længerevarende smerter bevirker en betydelig ændring af nervesystemets normale funktion – såkaldt neuroplasticitet. Dette anses nu for at have afgørende betydning for diagnostik og behandling af mange smertetilstande. Ligeledes bliver gamle dogmer om smerter i dag taget op til en kritisk revision, og ny højteknologisk forskning bliver nødvendig på vejen mod »evidence-based-medicine«.

I dag er vi heldigvis dygtige til at diagnosticere og behandle mange af de akutte smertetilstande der blev beskrevet i temanummeret for 11 år siden, men vi skal blive endnu dygtigere for at nå samme stadium for de mere komplicerede smertetilstande. Dette kan kun ske ved et tæt samarbejde mellem klinikere og forskere hvor smertens fysiologi, farmakologi og psykologi afdækkes systematisk. Det er håbet at dette temanummer om smerter kan give læseren en kort indsigt i denne kontinuerlige og mangfoldige proces. Forfatterne takkes for deres store indsats ved at bidrage med disse indlæg.

Lektor, tandlæge, ph.d. *Peter Svensson*, som er ansat ved Center for Sanse-Motorisk Interaktion på Aalborg Universitet, har fungeret som koordinator og faglig konsulent ved planlægningen og produktionen af temanummeret. *Peter Svensson* bringes redaktionens varme tak for denne indsats.

Christian Nissen
ansvarshavende redaktør

Ib Sewerin
faglig-videnskabelig redaktør



Billedet på forsiden viser forskellige typer af elektrofysiologiske signaler der kan måles fra kæbemuskulaturen samt bevægelsen af kæben under tygning. Det indsatte hoved er et eksempel på en termografisk måling hvor den smertefulde påvirkning på kinden har givet anledning til et lokalt område med højere temperaturer. Ide og oplæg til forsideillustration ved Johnna Nonboe, Aalborg Universitet.

Dansk smerteforskning

Fra grundforskning til klinisk forskning

Lars Arendt-Nielsen

Danmark har en markant international placering inden for smerteforskningen. Forskningen er i dag præget af multidisciplinære samarbejder kombineret med omfattende internationale netværksamarbejder. I den første del af artiklen gennemgås kort den historiske udvikling af dansk smerteforskning. Inden for det orofaciale område sker der i disse år en markant profilering af smerteforskningen, og ved fortsat intensiveret indsats vil miljøerne i Danmark have gode muligheder for at konsolidere sig internationalt. Den anden del af artiklen er en beskrivelse af udvalgte smerteforskningslinier inden for det orofaciale område.

Det er ønsket med artiklen at de klinikere der ofte ser patienter med smerter, kan få indsigt i nogle af de mange forskningsprojekter der foregår på området, og efterfølgende ved nærmere studier kan anvende denne viden til gavn for patienterne.

Smerter er en af de hyppigste årsager til at patienter opsøger en behandler. Forbruget af smertelindrende medicin i Danmark er stadig stigende, og Danmark er det vestlige land med størst forbrug af morfin per indbygger. Der er således et stigende behov for såvel basal som klinisk smerteforskning mhp. udvikling af nye og mere rationelle smertebehandlingsregimer.

At et hold i ryggen kaldes for et »hekseskud« viser at opfattelse af smerte har spirituelle rødder. Op igennem historien har smerter været opfattet som en afstraffelse, enten fra de onde magter eller fra Gud. Eksempelvis var nonnerne på de første hospitaler mere optaget af at fortælle om Guds mening med smerterne end at dæmpe dem, og der blev ikke givet meget smertedæmpende opium til patienterne. Skærpsildtanken om at »man skal så grueligt meget ondt igennem« har præget holdningen til lidelse og behandlingen deraf.

Udtryk relateret til smerte og lidelse har været et gennemgående motiv i kunsten. Smerte blev betragtet som en renselsesproces. En straf som skulle udstås og derfor ikke behandles. De ikke-troende forstod blot ikke meningen med smerterne, og at dæmpe smerterne var således djævlens værk. Selv i dag kan dogmerne relateret til smerte komme til overfladen hvor eksempelvis en fødende kvinde ikke vil tage imod smertestillende behandling, idet Biblen foreskriver kvinden at »med smerte skal du føde børn«. De mange dogmer og middelalderlige forestillinger har været begrænsende for forskning i smerter og disses mange facetter, bl.a. årsagen til mekanismen for smerter optræden, og hvorledes smerter kan behandles medicinsk, psykologisk og kirurgisk. Dette er også en af grundene til at smerter ikke har været anset for et specielt prioriteret område inden for den biologiske forskning.

Megen erfaring er gennem århundreder høstet mht. lindring af smerte, og mange lægemidler er udviklet på basis heraf. Eksempelvis foreskrev en engelsk præst i 1763 at hvis man tyggede barken af et piletræ, virkede det smertelindrende. Det aktive stof fik navnet salicylsyre (stoffet i en aspirin) efter salix, som betyder piletræ på latin. Årtusinders udvikling af akupunktur i Østen dannede praktisk grundlag for moderne smerteforskning da man i Vesten fik øjnene op for at forskellige mekaniske påvirkninger kunne hæmme smerten. Tænk blot på hvorfor man ryster hånden når man slår sig over fingrene. Først i 1984 udkom den første egentlige lærebog i basale og kliniske problemstillinger relateret til det humane smertesystem.

Bogen »Textbook of Pain« var editeret af Wall & Melzack som i 1967 fremkom med den revolutionerende port-teori (*gate control theory*) (7). Teorien beskrev hvorledes neurale netværk i rygmærven på dynamisk vis var i stand til at hæmme

transmissionen af smerteimpulser. De kliniske implikationer var eksempelvis hæmning af smerteimpulser vha. elektrisk transkutan nervestimulation. De tykke myeliniserede sensoriske nerver hæmmede for passagen af smerteimpulserne i de tynde umyeliniserede nervefibre. Selv om modellen viste sig alt for simpel, var den konceptuelt af stor betydning og blev en milepæl.

Den internationale smerteforskning begyndte herefter at tage form. I 1974 blev The International Association for the Study of Pain (IASP) etableret. Det blev til et af de hurtigst voksende videnskabelige selskaber, som i dag har mere end 6.000 medlemmer, og på den sidste verdenskongres deltog omkring 4.500 personer. Selskabet har 54 nationale afdelinger, og i Skandinavien blev The Scandinavian Association for the Study of Pain etableret i 1977. Også dette skandinaviske forum har tiltrukket mange medlemmer, og den sidste kongres tiltrak ca. 400 nordiske smerteforskere.

Etablering af et nyt forskningsområde kræver definitioner, og definition af smerte har voldt mange problemer. I 1979 fremkom IASP dog med en meget omfattende definition: »Smerte er en ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse, der er knyttet til aktuel eller potentiel vævsbeskadigelse, eller som beskrives med vævsskadens terminologi« (8).

Grunden til at smerteforskningen var så lang tid om at blive accepteret var at ingen faglig disciplin så det som en specialisering med de helt store muligheder. Det er senere blevet en integreret del af de neurologiske og anæstesiologiske specialer, og specialiserede smerteklinikker eksisterer i dag på en række hospitaler. Også inden for odontologien har man erkendt behovet for specialiserede klinikker med fokus på udredning og behandling af orofaciale smertesyndromer. Smerteklinikken på Odontologisk Institut, Aarhus Universitet, er specialiseret i patienter med mundbrand samt muskulære og artrogene smerter i relation til bidfunktionsforstyrrelser.

I tidligere tid var smertebehandling primært begrænset til anvendelse af morfin og acetylsalisylat, og de generelle bedøvelser var begrænset til inhalationsparadigmer. Således var det et stort fremskridt da det blev muligt at gennemføre operationer i regional analgesi. Ligeledes var det et markant fremskridt da der fremkom evidens for smertesystemets plasticitet, og dermed blev tankerne om en mere differentieret smertebehandling substantieret.

Den internationale basale smerteforskning forfølger i disse år et antal mål. I periferien er det af afgørende betydning af få afdækket ekspression og syntetisering af nerve- og væksthormoner (*nerve growth factors*) i forbindelse med nerveskader (9). På centralt niveau går forskningen i retning af en bedre forståelse af de descenderende smertebaners betydning samt

undersøgelser af kortikal plasticitet (10). Begge områder antages at have stor betydning i forbindelse med kroniske, eksempelvis neurogent bestemte smertetilstande. Det er en velkendt observation at berøring i specifikke områder af ansigtet hos patienter med en eller flere amputerede fingre kan udløse en sensorisk reaktion i den manglende finger. Dette skyldes at den somatosensoriske kortikale repræsentation for ansigtet og fingrene er nærliggende. Mister et kortikalt område sit primære forsyningsområde (fx en amputation), vil det nærliggende område (fx ansigtsområdet) påbegynde en invasion i området, sandsynligvis forårsaget af nye colateraler der spreder sig ud eller aktivering af latente synapser (11).

Inden for det behandlingsmæssige område er hæmning af central hyperexcitabilitet et prioritetsområde. Fænomenet »central hyperexcitabilitet« kan illustreres ved eksempelvis en skade i huden forårsaget af et termalt eller mekanisk traume. I skadens umiddelbare område opstår sensibilisering (primær hyperalgesi) af de kutane smertereceptorer (nociceptorer), men også i det omkringliggende område med normalt udseende hud kan fremkomme sensitivtændringer (sekundær hyperalgesi). Her kan let berøring udløse smerte (allodyni). Denne omkodning/plasticitet, hvor normalt ikke-smertefulde stimulationer udløser smerte, er et resultat af centrale excitabilitetsændringer i spinale neuroner. Konventionel smertebehandling med eksempelvis morfinlignende stoffer har kun meget marginal effekt på denne omkodning og medfølgende hyperexcitabilitet. De seneste års forskning har vist at NMDA-receptorantagonister (fx ketamin) netop virker neutraliserende på sådanne tilstande (12). Ligeledes viser undersøgelser at tricykliske antidepressiva kan have en effekt på nævnte fænomen (13).

Dansk smerteforskning i internationalt perspektiv

I Skandinavien har der været tradition for multidisciplinær smerteforskning hvor der udpræget samarbejdes såvel på basalt som på klinisk niveau mellem de to grupper. I Danmark var nu afdøde professor i anæstesiologi *Sofus H. Johansen* en af pionererne, og han oprettede som den første en smerteklinik på Herlev Sygehus. *Sofus H. Johansen* gjorde en stor indsats for at skabe fora i Danmark hvor unge smerteforskere kunne mødes og diskutere.

Henrik Kehlet, nu professor på Hvidovre Hospital, havde med sin afhandling over det kirurgiske stressrespons i 1970'erne lagt op til en række undersøgelser over behandlinger der kunne forebygge eller reducere frisætningen af stressrelaterede substanser. Smertefysiologisk var dette af stor interesse idet hæmning af smerteimpulserne ved effektive regionale blokader (epidural bedøvelse) reducerede det

kirurgiske stressrespons. Gennem årene har et meget stort antal forskere disputeret fra *Kehlets* afdeling inden for relaterede områder som *pre-emptive* og post-operativ smertebehandling.

I 1980'erne oplevede dansk smerteforskning en markant intensivering, og fire nye smerteforskningsgrupper blev konsolideret. Professor *Jes Olesen*, nu professor ved amtssygehuset i Glostrup, startede en smerteforskningsgruppe i begyndelsen af 1980'erne som siden har udviklet sig til en af de tre førende hovedpinegrupper i verden. Gruppen har vist de patofysiologiske processer der finder sted i hjernen i forbindelse med aurafasen af et migræneanfald. Det er herunder sandsynliggjort at de primære forandringer ved et migræneanfald er en neuronal depression efterfulgt af sekundære vaskulære forandringer med en hyperæmi i det afficerede område. Hyperæmien er i sig selv ikke ansvarlig for hovedpinen. Gruppen har endvidere i detaljer undersøgt de mekanismer der ligger til grund for spændingshovedpine.

Troels Staehelin Jensen, nu professor ved Aarhus Kommunehospital, startede sin smerteforskning med dyreeksperimentel forskning ved Aarhus Universitet i 1981, og det blev siden fulgt op af flere studieophold i smerteforskeren *Tony L. Yakshs* laboratorium i USA. *Troels Staehelin Jensen* fokuserede senere på neurogene smertetilstande. Han leder i dag et omfattende smertelaboratorium på Aarhus Kommunehospital og forventer i 1998 at åbne en smerteklinik mhp. udredning og behandling af neurogene smertetilstande.

Laboratoriets styrke ligger i kvantitering af neurogene smertetilstande vha. sansefysiologiske måleprincipper samt kvantitering af behandlingseffekter. I 1996 var *Troels Staehelin Jensen* videnskabelig koordinator ved verdenskongressen for smerteforskere i Canada, hvor mere end 4.500 deltog. Dette var en meget betydningsfuld erkendelse af dansk smerteforskning internationale status. I 1983 vendte *Lars Arendt-Nielsen*, nu professor ved Aalborg Universitet, tilbage efter en periode som postgraduat student i smerteforskeren *P.D. Walls* laboratorium i London. Med en baggrund i såvel det neurovidenskabelige som i det medikoteknologiske område var ønsket at etablere et tværvideenskabeligt eksperimentelt smerteforskningslaboratorium på Aalborg Universitet.

Eksperimentel smerteforskning omfatter to områder: standardiseret aktivering af smertesystemet og kvantitering af smertereaktionerne hos raske og patienter. Laboratoriet fik sit internationale gennembrud i 1987, da *Lars Arendt-Nielsen* sammen med *Peter Bjerring*, nu professor ved Marselisborg Hospital, fandt at smertesystemet kunne aktiveres selektivt vha. højenergetisk laserlys appliceret på huden. Som svar på de smertefulde laserstimulationer kunne hjernens reaktioner måles, og disse reaktioner kunne anvendes som et kvantita-



Fig. 1. Anvendelse af intraoral argonlaserstimulation til sensibilitetsmåling.

Fig. 1. The use of intraoral argon laser stimulation for sensibility measurement.

tivt mål for smertereaktionen idet størrelsen af hjernereaktionen var relateret til stimulationens smerteintensitet (14).

Laboratoriet er i dag internationalt førende inden for eksperimentel smerteforskning og frekventeres årligt af et stort antal internationale gæsteforskere. I dag er 10-15 ph.d.-studerende og 7-10 seniorforskere tilknyttet laboratoriet, hvoraf halvdelen kommer fra udlandet. Der er etableret et omfattende nationalt og internationalt netværk af samarbejder, og forskere fra 14 forskellige lande samarbejder i dag med laboratoriet. Laboratoriet publicerer årligt 50-60 videnskabelige artikler. Som noget nyt tilbyder laboratoriet sammen med grundforskningscentret inden for Sanses-Motorisk Interaktion en ph.d.-uddannelse, hvor basalforskere og klinikere kan gennemgå en forskeruddannelse inden for eksperimentel basal og klinisk smerteforskning. Der udbydes i forbindelse med uddannelsen specialiserede nationale og internationale ph.d.-kurser om smerte.

Omkring 1988 etablerede *Søren Sindrup*, Afdeling for Klinisk Farmakologi, Odense Universitet, en ny smerteforskningsretning i Danmark. Formålet var at anvende de eksperimentelle mål i forbindelse med lægemiddelforskning til screening af lægemidlers analgetiske effekt sammenholdt med lægemidlernes basale og kliniske farmakologiske profiler. Denne eksperimentelle retning blev fulgt op af en række terapeutiske undersøgelser med fokus på farmakogenetik (genetisk polymorf omsætning af kodein til morfin) (15) og behandling af neurogene smertetilstande (primært vha. tricykliske antidepressiva) (16).

Et meget positivt karakteristikum for dansk smerteforskning er de omfattende samarbejder mellem forskningsgrup-

perne, og flere hundrede artikler, baseret på samarbejder, er publiceret siden midt i 1980'erne.

Konkrete eksempler på dansk smerteforskning – med fokus på det orofaciale område

I 1990 blev indledt et samarbejde mellem Smertelaboratoriet i Aalborg, Marselisborg Hospital, og bidfunktionsafdelingen på Tandlægehøjskolen i Århus (docent *Svend Kaaber* og stipendiat *Peter Svensson*). Tandlægehøjskolen havde i en årrække arbejdet med udredning og behandling af patienter med mundbrand, og den nye forskningsretning skulle forsøge at udvikle kvantitative metoder til intraoral sensibilitetsmåling. Det viste sig muligt at anvende laserstimulation på oral slimhinde og igen måle hjernens smertereaktion (2). *Peter Svensson*, nu ansat som lektor ved Smertelaboratoriet, Aalborg Universitet, udbyggede den oralfysiologiske smerteforskning til, ud over de sansefysiologiske forhold, også at omhandle interaktion mellem muskelsmerte og bidfunktion. Sidstnævnte aspekt havde siden 1960'erne optaget professor *Eigild Møller*, Afdeling for Bidfunktionslære, Tandlægehøjskolen i København. Her har man i mange år arbejdet med ændringer i de elektromyografiske signaler hos patienter med bidfunktionelle forstyrrelser (6). Et relateret spørgsmål har gennem årene været hvorledes de ofte tilhørende smerter havde indflydelse på bidfunktionen.

Ved anvendelse af eksperimentelle smertemodeller er det de seneste år blevet muligt at undersøge interaktionen mellem smerte og motorisk funktion. Ved i raske frivillige forsøgspersoner at injicere små mængder af hypertont saltvand i tyggemuskulaturen genereres en intens dyb muskulær smerte. Sammen med denne smerte kan ændringerne i tyggefunk-

tionen bestemmes ud fra elektromyografiske og bevægelses-mæssige (kinematiske) målinger.

I modsætning til de tidligere antagelser, der primært gik på at dysfunktion var årsag til smerter, hælder man efter ovenstående undersøgelser nu mere til den fortolkning at smerter er i stand til at inducere funktionsændringer. Det viser sig ud fra de eksperimentelle undersøgelser at smerter i en ellers rask og funktionel m. masseter giver årsag til mindre elektromyografisk aktivitet i musklens aktive faser og øget aktivitet i musklens passive faser i tyggecyklus. Dette medfører reduceret amplitude af tyggebevægelsen (3). Disse fund er i meget fin overensstemmelse med de kliniske fund som er gjort af professor *James P. Lund*, Department of Medicine, University of Montreal, Canada, og han har formuleret den såkaldte smerteadaptationsmodel som kan appliceres på såvel det spinale som det trigeminale system (5).

Ud over undersøgelser som omfatter voluntære bevægelser, har laboratoriet i Aalborg og Odontologisk Institut ved Aarhus Universitet en række forskningsretninger omkring forskellige orofaciale reflekser (blinkreflekser, inhibitoriske reflekser, strækreflekser) for at se om de reflektoriske mekanismer ligeledes lader sig modulere af tilstedeværende muskulære smerter.

Den nuværende teori er således at såvel voluntære som reflektoriske mekanismer lader sig modulere af smerteaktivitet fra tyggemuskulaturen, og sandsynligvis fra kæbeledet. Dette betyder at en minimering af smerteaktiviteten vil kunne have en markant indflydelse på den motoriske funktion og mulige rehabilitering. Et andet forhold af såvel klinisk som basal interesse er spredning af smerte fra en given muskel til omkringliggende somatiske strukturer. I laboratorierne på Aalborg og Aarhus Universitet er det eksperimentelt påvist at injektion af hypertont saltvand i eksempelvis m. tibialis medfører meddelt smerte (refereret smerte) til ankelledet (1).

Refereret smerte er et centralt fænomen idet det kan opstå i et amputeret område. De basale neurofysiologiske mekanismer bag refereret smerte er ikke kendt, men det vides at patienter med generaliserede dybe smerter (fx fibromyalgi eller whiplash) har meget større refererede smerteområder end raske personer. Det er ikke klart hvorledes dette kan ske, men teoretisk antages at meddelte smerteområder vokser i takt med at de centrale smertemedierende neuroner bliver hyperexcitabile. På denne måde er der en vis lighed imellem sekundært hyperalgetiske (centralt medierede) områder i huden og de meddelte smerteområder fra muskler. Begge centrale mekanismer er afhængige af et vedvarende nociceptivt input fra henholdsvis hud eller muskler, ligesom der sker sensibilitetsændringer i såvel sekundære hyperalgetiske områder som i meddelte smerteområder.



Fig. 2. Anvendelse af ekstraoral trykstimulation til sensibilitetsmåling.

Fig. 2. The use of extraoral pressure stimulation for sensibility measurement.

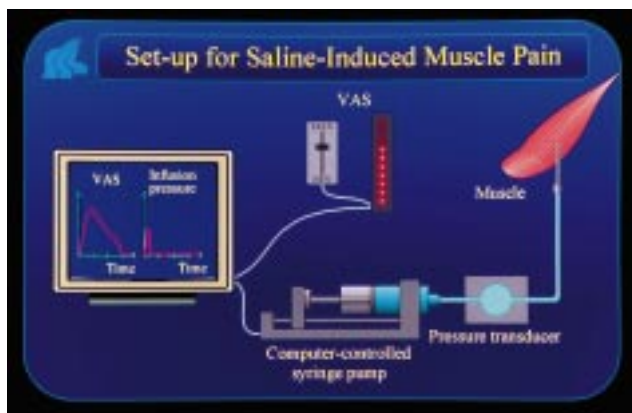


Fig. 3. Eksperimentel opstilling til saltvandsinjektioner.

Fig. 3. Experimental setup for salt water injections.

Induceres eksperimentel muskelsmerte i m. masseter, breder smerten sig ud til omkringliggende områder. I disse områder udvikler der sig forøget følsomhed (hyperæstesi) til mekanisk stimulation (4). Dette indikerer at sansefysiologiske test i forbindelse med karakterisering af orofaciale smertetilstande kunne have differentialdiagnostisk betydning.

Et andet område hvor dansk smerteforskning markerer sig internationalt, er ved beskrivelse af summation/integration i smertesystemet. Dette fænomen blev beskrevet af Max von Frey i 1896, hvor han observerede at en given ikke-smertefuld stimulation blev smertefuld hvis stimulationen blev gentaget eksempelvis en gang i sekundet (temporal summation). Ligeledes blev der beskrevet en relation mellem stimulationsarealets størrelse og smertens intensitet (spatial summation). Det viser sig at netop disse summationsmekanismer er meget potente for smertesystemet, og Laboratoriet i Aalborg har sammen med schweiziske forskere påvist at mange bedøvelsesprocedurer fint kan blokere en enkelt smerteimpuls fra et lille område, men hvis smerteimpulsen gentages eller dækker over et stort areal, hæmmes smerten ikke (17). Dette er af afgørende betydning idet kirurgiske indgreb altid aktiverer mange receptorer over lang tid. Det viser sig at eksempelvis epidurale blokader eller generelle anæstesier ikke hæmmer summation, hvorimod spinale blokader er mere effektive. Den differentierede analgetiske effekt af anæstesiologiske blokader kunne være årsagen til at de forskellige blokader også resulterer i forskellige kirurgiske stressreaktioner samt postoperative forløb.

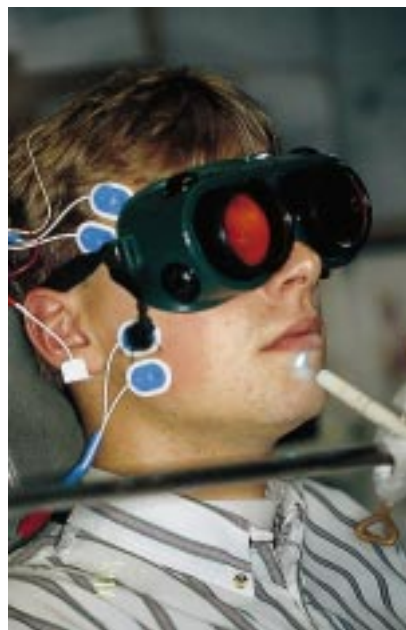


Fig. 4. Anvendelse af perioral argonlaserstimulation til udløsning af reflekser i m. masseter. Reflekserne udløses i forskellige faser af tyggecyklus.

Fig. 4. The use of perioral argon laser stimulation to provoke reflexes in the masseter muscle. The reflexes are provoked during different phases of the chewing cycle.

Studier har vist at kun ved at addere ketamin (en NMDA-antagonist) kan summation blokeres. Det er interessant at netop dette stof er i stand til at hæmme neurogene smerter (18, 20). Neurogene smerter er karakteriseret ved et hyperexcitabelt smertesystem, og undersøgelser peger på en sammenhæng i mekanismer mellem hyperexcitabilitet og summation. Dyreeksperimentelle studier har vist at gentagne påvirkninger (*wind-up*) af smertemedierende neuroner i rygmærven resulterer i at disse neuroner bliver hyperexcitabile.

Danske undersøgelser har vist at intramuskulær repetitiv smertestimulation hos patienter med muskuloskeletale smerter (fx fibromyalgi og whiplash) opfattes markant kraftigere end hos raske personer. Samtidig udløser stimulationerne refererede smerteområder der er markant forøgede i forhold til raske. Således tyder det på at der er mekanismesammenfald mellem hyperexcitabilitet og central summation (21). Indtil videre er meget lidt forskning gennemført omkring disse mekanismer i det humane orofaciale område.

Afsluttende bemærkninger

Dansk smerteforskning er karakteriseret ved en høj grad af internationalisering, interdisciplinaritet samt samarbejde mellem basale og kliniske miljøer. Flere af miljøerne i Danmark tilhører den internationale elite. Inden for det eksperimentelle oralfysiologiske smerteområde har Danmark et meget stort potentiale og god mulighed for at konsolidere den internationale førerposition.

English summary

Danish pain research. From basic to clinical research

Denmark is highly recognised on an international level within pain research. Today the research is characterised by interdisciplinary cooperations combined with extensive international network cooperations. The first part of this article describes the historical development within Danish pain research. Within the orofacial area, the pain research has been highly profiled during recent years, and if these efforts are intensified, a consolidation of the Danish milieu will most likely take place.

The second part of this article gives a description of selected pain research guidelines within the orofacial area. With this article we hope that the clinicians who are often seeing patients with pain can obtain an insight into some of the many research projects being carried out in this area. Further, it is our hope that after more intensive studies they will be able to use this knowledge to the benefit of the patients.

Litteratur

1. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Svensson P, Jensen TS. Psychophysical assessment of stimulus-response functions in areas with referred muscle pain: An experimental study. *Brain Res* 1997; 744: 121-8.
2. Svensson P. Quantification of argon laser-induced nociception from human oral mucosa and facial skin (Ph.D. Thesis). Aarhus University; 1993.
3. Svensson P, Arendt-Nielsen L, Houe L. Sensory-motor interaction of human experimental unilateral jaw muscle pain: A quantitative analysis. *Pain* 1996; 64: 241-9.
4. Svensson P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Mechanical hyperesthesia of human facial skin induced by tonic painful stimulation of jaw-muscles. *Pain* 1998; 74: 93-100.
5. Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS. The pain-adaptation model: A discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 683-94.
6. Møller E, Sheikholeslam A, Lous I. Response of elevator activity during mastication to treatment of functional disorders. *Scand J Dent Res* 1984; 92: 64-83.
7. Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984.
8. Merskey H, Watson GD. The lateralization of pain. *Pain* 1979; 271-80.
9. Koltzenburg M, Bennett DLH, Shelton DL, Toyka KV, McMahon SB. Sequestration of endogenous nerve growth factor (NGF) in adult rat reduces the sensitivity of nociceptors. 8th World Congress Pain. 1996; 8: 120 (Abstract).
10. Elbert T, Flor H, Birbaumer N, Knecht S, Hampson S, Larbig W. Extensive reorganisation of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 1994; 5: 2593-7.
11. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482-4.
12. Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, Bjerring P, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. The effect of ketamine in stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin – a double blind, placebo controlled, human experimental study. *Pain* 1996; 66: 51-62.
13. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brøsen K, Nielsen KK, Gram LF, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of imipramine in different human experimental pain models. *Pain* 1995; 60: 287-93.
14. Arendt-Nielsen L. Characteristics, detection and modulation of laser-evoked vertex potentials. *Acta Anaesth Scand* 1994; 38 (Suppl. 101): 1-44.
15. Sindrup SH, Brøsen K, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Larsen U, Angelo HR, et al. Codeine increases pain thresholds to copper vapour laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 686-93.
16. Sindrup SH. Antidepressants in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. Pharmacodynamic, -kinetic, and -genetic aspects (Ph.D. Thesis). København: Lægeforeningens Forlag; 1993. p. 1-17.
17. Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M, Bjerring P, Zbinden AM. The effects of isoflurane on repeated nociceptive stimuli (central temporal summation). *Pain* 1995; 64: 277-81.
18. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: A comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995; 64: 283-91.
19. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: A comparison of ketamine and magnesium chloride. Commentary by Backnoja M. *The Pain Medicine Journal Club* 1995; 2: 300-2.
20. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain. A central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996; 67: 69-77.
21. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Drewes AM. Referred pain and hyperalgesia related to muscle and visceral pain. *ISAP Newsletter, Technical Corner*; 1998 Jan.-Febr.: 3-6.

Forfatter

Lars Arendt-Nielsen, professor, dr.med. et lic.techn.

Center for Sanske-Motorisk Interaktion, Laboratorium for Eksperimentel Smerteforskning, Aalborg Universitet, Fredrik Bajers Vej 7, D-3, 9220 Aalborg Ø