

Siv Rosendorf Kvinnsland, Inge Fristad og Inger Hals Kvinnsland

# Smertemekanismer og nevropatisk smerte i trigeminus-systemet med vekt på tenner og festeapparat

Smerte er en ubehagelig sensorisk eller følelsesmessig opplevelse knyttet til reell eller potensiell vevsskade, eller beskrevet i former for slik skade. Smertetilstander kan inndeles etter årsak i nociseptiv, nevropatisk og psykogen smerte. Tenner og festeapparat får sensorisk nerveforsyning fra trigeminusnerven som har sine cellelegemer samlet i trigeminusgangliet. Tann smerter er oftest forårsaket av vevsskade med påfølgende endringer i pulpas væskebalanse og frigjøring av inflammatoriske mediatorer. I motsetning til fysiologisk smerte kan patologisk smerte utvikles ved omfattende og langvarig vevsskade og inflammasjon. Sensitisering kan utvikles i smertefibre i de perifere vev så vel som i nevroner som leder sensoriske stimuli til forskjellige områder og nivå i sentralnervesystemet. Nevropatisk smerte kan utvikles ved nerveskade og vedvarende sentral sensitisering med påfølgende varige nevroplastiske forandringer slik at sensorisk informasjon feiltolkes. Målet med denne artikkelen er å gi en oppdatert oversikt over smerteproblematikk i tenner og festeapparat.

**S**mertesystemet setter oss i stand til å reagere raskt på ytre påvirkninger som ellers vil kunne føre til vevsskade. Det overvåker og reagerer på ubalanse i det indre miljø i vevene og bidrar til å vedlikeholde dette. Smertereseptorer, såkalte nociseptorer, melder om mekaniske påkjenninger, temperaturavvik, celledskade og inflammasjon i perifere vev og overfører signalene til sentralnervesystemet som tolker meldingene og setter i verk en smertereaksjon. Nociseptorer har stor plastisitet, det vil si evne til å tilpasse seg og endre funksjon ved vedvarende vevsskade (1, 2).

## Forfattere

Siv Rosendorf Kvinnsland, spesialist i endodonti. Institutt for klinisk odontologi, Det medisinsk-odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen

Inge Fristad, professor. Institutt for klinisk odontologi, Det medisinsk-odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen

Inger Hals Kvinnsland, professor emerita. Institutt for biomedisin, Det medisinsk-odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen.

Signaler fra nociseptorer i de perifere, orale vev omkobles og moduleres i hjernestammen slik at signaltrafikken til de høyere hjernesentra kan hemmes eller forsterkes (3, 4). Stimulerte, nociseptive trigeminusfibre vil frigi en rekke signalsubstanser i hjernestammen. Disse vil aktivere ikke bare nociseptive neuroner (NS), men også lokale internevrone, glia-celler/astrocytter og signaler fra nedadstigende nervebaner som alle er med å modulere den videre signaloverføringen av smertestimuli til hjernebarken. Vedvarende patologiske tilstander vil føre til endringer i smertesignaler fra de orale vev med påfølgende endret funksjon av trigeminusnevronene. Slik evne til plastisitet vil påvirke og kan i løpet av timer og opp til måneder etter stimulering forandre reaksjonsnivået hos nevroner og deres nettverk i hjernestammen og føre til permanente, funksjonelle forandringer. På den måten kan trigeminusnevrone med endret funksjon medvirke til utvikling av kroniske smertetilstander med atypiske smertemønstre lokalisert til ansikt, munnhule og tenner.

Denne oversikten vil omhandle grunnlaget for smerte og smertemekanismer i trigeminus-systemet, med spesiell vekt på utvikling av kronisk og nevropatisk smerte som kan lokaliseres til tenner og andre orale vev.

## Hovedbudskap

- Tenner og festeapparat har en tett nerveforsyning for å ivareta nødvendige styrings- og kontrollfunksjoner
- Skader på tenner, enten som resultat av sykdom, traume eller behandling, er relativt hyppig forekommende
- Skader og påfølgende inflammasjon gir endringer i nevroner som forsyner det aktuelle området
- Patologisk smerte kan utvikles ved nerveskade, langvarig vevsskade og inflammasjon
- Kunnskap om smerte og smerteutvikling er viktig i diagnostikk og behandling
- Smerteutvikling er viktig i forebygging, diagnostikk og behandling

## Hva er smerte?

### Definisjon og terminologi

Smerte er en ubehagelig sensorisk eller følelsesmessig opplevelse knyttet til reell eller potensiell vevsskade, eller beskrevet i former for slik skade (IASP) (5).

Smerte kan deles i akutt og kronisk smerte. Den akutte/fysiologiske smerte oppstår perifert i vevene og er forårsaket av forbigående vevsskade. Den varsler fare og har en beskyttende funksjon. Den kroniske smerte er en sammensatt reaksjon som består av fysiologiske, patologiske og psykogene komponenter. Den kroniske smerten vedvarer etter at en mulig utløsende årsak er fjernet. Kronisk smerte kan initieres av intens og langvarig aktivisering av smertereseptorer (3).

Smertetilstander kan også inndeles etter årsak i nociseptiv, nevropatisk og psykogen smerte. Nociseptiv smerte utgår fra et intakt nervesystem, og er et symptom på sykdom og skade. Ved utredning kan det påvises en perifer årsak med vevsskade, og ved å behandle og fjerne denne, vil smerten opphøre. De vanligste årsaker til nevropatisk smerte er perifer nerveskade (klemskade, transseksjon) metabolske forstyrrelser (ved diabetes polyneuropati), infeksjoner i nervesystemet (postherpetisk nevralgi), demyeliniserende sykdommer (MS) autoimmune tilstander og cerebrale vaskulære hendelser. Slike skader kan gi nevroplastiske og funksjonelle forandringer i både perifere og sentrale nevroner og kan føre til det en betegner som perifer og/eller en sentral sensitisering. Psykogen smerte er smerte som oppstår på bakgrunn av psykiske faktorer og hvor en organisk årsak eller skade ikke kan påvises. Tabell 1 gir en oversikt over terminologi som beskriver smerte.

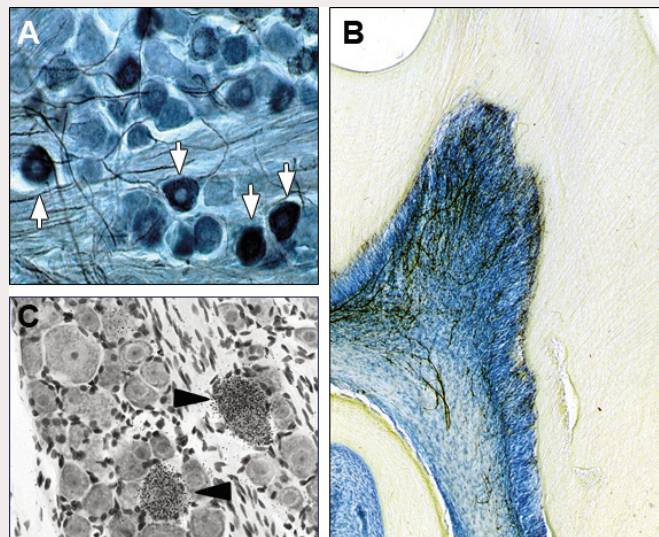
### Overføring av sensorisk informasjon i trigeminus-systemet

#### Trigeminusgangliet

Tenner og festeapparat får sin sensoriske nerveforsyning fra nervus (n) trigeminus som har sine cellelegemer samlet i trigeminusgangliet (TG) (figur 1). Disse nevronene varierer i størrelse og funksjon og har sentrale og perifere aksoner av myeliniserte A $\beta$ -, A $\delta$ -fibre og umyeliniserte C-fibre som innnervrer orale vev (figur 1B). Nevronene i TG produserer en rekke reseptorer og signalsubstanser slik som neuropeptidene Substance P (SP), Calcitonin gene-relatert peptid (CGRP) og Neurokinin A (NKA) (figur 1A). Signalsubstansene trans-

**Tabell 1.** Tabellen gir en oversikt over terminologi som beskriver smerte. Modifisert etter Lidbeck (31)

<i>Allodyni</i>	Smertereaksjon på stimuli som normalt ikke fører til smerte
<i>Hyperalgesi</i>	Forsterket smertereaksjon på stimuli som normalt vil føre til smerte
<i>Hyperpati</i>	Smertereaksjon og smerteterskel er forøket
<i>Dysestesi</i>	En endret følelse som medfører ubehag
<i>Parestesi</i>	En endret følelse som ikke medfører ubehag
<i>Hypoestesi</i>	Nedsatt følelse
<i>Anestesi</i>	Uten følelse

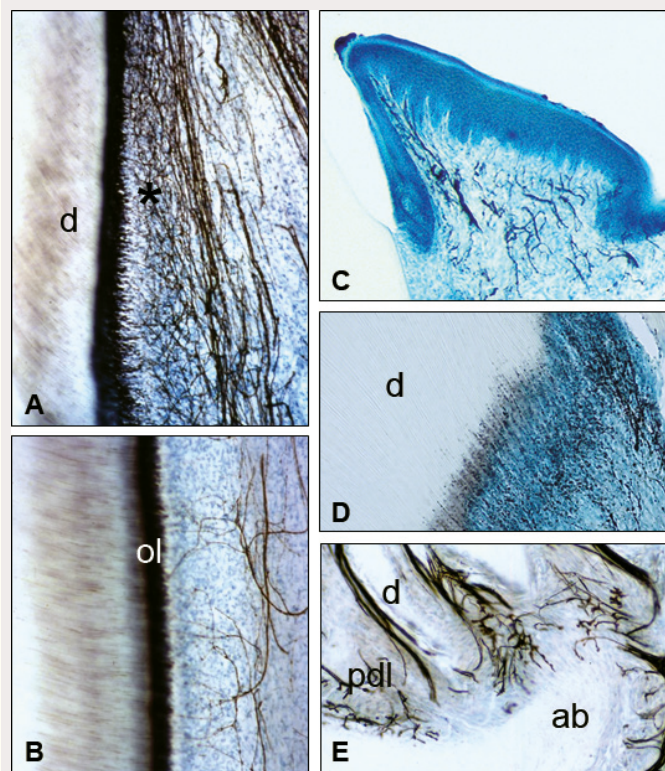


**Figur 1.** Trigeminus (TG) nevroner som forsynger tenner og andre orale vev har varierende størrelse. (A) TG-nevroner (piler) produserer signalstoffet CGRP som transporteres ut i sensoriske nervefibre i tannpulpa (B) hos rotte. (C) Medium store TG-nevroner har tatt opp vekstfaktoren GDNF (pilhoder) via aksontransport i sensoriske nervefibre 48 timer etter at radioaktivt GDNF er lagt inn i kronepulpa på rottemolar (8).

porteres ut i aksonene til både det perifere målorgan, det vil si orale vev (figur 1B), og til hjernestammen, hvor de frisettes i begge områder ved perifer stimulering (2, 6). De frigitte substansene er igjen med å regulere sirkulatoriske og immunologiske funksjoner i vevene (7). Samtidig foregår det en aktiv tilbakemelding til TG-nevrontet i form av aksontransport av forskjellige vekstfaktorer og bioaktive substanser som produseres i vevene i det perifere målorgan, slik som i pulpa (figur 1C) (8). TG-nevrontene er på den måten viktige i regulering av målorganets funksjon samtidig som de selv er avhengig av og påvirkes av tilstanden i vevene som de forsyner.

#### Sensorisk innervasjon av tenner og festeapparat

Tannorganet er uvanlig rikt forsynt med sensoriske nerver (figur 2), og opptil et par tusen nervefibre er registrert å gå inn i en enkelt permanent tann (9). Pulpa og festeapparatets sensoriske nerveforsyning består av myeliniserte A-fibre og umyeliniserte C-fibre (figur 2) (10). Omlag halvparten av tannens sensoriske nervefibre er myeliniserte A-fibre som mister myelinskjeden når de når odontoblastlaget og dentin. Slik er nakne aksoner lokalisert nær odontoblast- og odontoblastutløpere (1). Dentin, odontoblastlag og subodontoblastlag i tannkronen som er dekket av emalje, er spesielt rikt forsynt med A $\delta$ -fibre (figur 2A). Tannpulpa og dentin er også forsynt med A $\beta$ -fibre som innnervrer dentinet, særlig i tannens kuseområder (8). I rottdentinet er det mer sparsomt med A-fibre sammenlignet med tannkronens dentin (figur 2B) (11). A-fibrene har en rask impulsledning og reagerer på mekaniske og hydrodynamiske stimuli samt temperatur (1). En stor del av nervefibrene i tannpulpa er umyeliniserte, langsamt ledende C-fibre (1). De sensoriske C-fibrene er polymodale, det vil si de reagerer på en rekke stimuli, spesielt inflammatoriske mediatorer som histamin og bradykinin (1, 12). C-fibrene føl-



**Figur 2.** Nerveforsyningen i krone- og rotpulpa (human premolar), gingiva, pulpahorn og apikale periodontium (rotte) påvist ved hjelp av immunhistokjemi. (A) Kronepulpa har et tett nettverk av nervefibre med utallte forgreninger i subodontoblastlaget (\*) hvor mange A-fibre innnærer dentinet. (B) Rotpulpa har få nerveforgreninger mot odontoblastlaget (ol). (Human premolar er brukt i samsvar med gitt samtykke). Gingivale vev (C), pulpahorn molar (D) og periapikale regioner (E) hos rotte har også tett nerveforsyning. ab = alveolært bein, d = dentin, pdl = periodontalt ligament.

ger i hovedsak blodårene og går ikke inn i dentin, men ender i pulpas periferi og reagerer spesielt på inflammasjonsprodukter og skade i vevet (1). Nyere forskning har dessuten vist at odontoblastene har mekanosensitive ionekanaler som kan være delaktig i sensorisk signaloverføring fra tenner (13).

Tannens sensoriske nerveforsyning utvikles over mange år i takt med tannens utvikling (11) og er avhengig av vekstfaktorer som NGF (nerve growth factor), BDNF (brain derived neurotrophic factor), og GDNF (glia cell line-derived neurotrophic factor) (8, 14–16) for normal utvikling, funksjon og vedlikehold. Disse vekstfaktorene produseres av celler i vevene, det vil si celler i det perifere målorgan, og transporteres til cellelegemene i TG (figur 1C) (8, 15). Tannens festeapparat får også sensoriske fibre fra n. trigeminus som er tettest fordelt i gingiva og i cervikale og apikale del av periodontiet (figur 2C og E).

Sensorisk informasjon fra tenner og festeapparat går i tillegg til noen relativt få nevroner som er lokalisert i mesencephale nucleus i hjernen (17). Disse nevronene betegnes som lav-terskel mekanoreseptorer og er i første rekke viktige i regulering av tannsettets stilling og tyggefunksjon og forsyner blant annet tyggemusklene. Disse vil ikke bli nærmere omtalt her.

## Hjernestammen

I hjernestammen ligger trigeminuskjernene som tar imot sensorisk informasjon fra munnhule, tyggemusklene, kjeveledd og ansikt. Her blir signaler fra perifere nerveender i vevene modulert av et nettverk av nærliggende nevroner og celler før informasjonen sendes videre sentralt via såkalte projeksjonsnevroner (figur 3 og 4). Projeksjonsnevronene som er viktige i forhold til nociseptiv informasjon og smerteutvikling, utgjør tre nevrongrupper: (I) Lav-terskel mekanoreseptorer (LTM) for trykk- og berøringsstimuli, (II) nociseptiv spesifikke nevroner (NS) som tar i mot rene smertesignaler, og (III) Wide-dynamic-range nevroner (WDR) som mottar både smertesignaler og ikke-smertefulle stimuli (3). Overføring og modulering av sensoriske stimuli i hjernestammen er svært komplisert og til nå bare delvis kjent.

## Smertemekanismer i orale vev

### Overføring av smertesignaler fra tannvevene til sentralnervesystemet

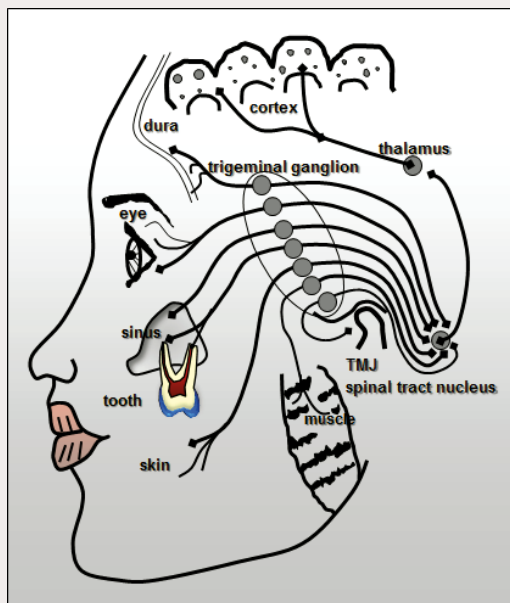
Tannsmarter er oftest forårsaket av vevsskade med påfølgende endringer i dentinets og pulpas væskebalanse og frigjøring av inflammatoriske mediatorer, såkalte cytokiner, som aktiverer nociseptorer på A $\delta$ - og særlig på C-fibre (18). Opioid-reseptorer, lokalisert på pulpas nervefibre, indikerer at også lokale smertemoderende mekanismer kan innvirke på smertesensibiliteten i pulpa (19).

Ved perifer smertestimulering overføres signalene via TG-nevroner til trigeminuskjernene i hjernestammen hvor neuropeptider som SP og CGRP og transmittere som glutamat frigjøres fra sentrale nerveterminaler på A- og C-fibre fra tannvevene. I hjernestammen vil smertesignalene moduleres av internevroner, gliaceller og astrocytter før meldingene sendes videre sentralt via projeksjonsnevronene (figur 4). Internevronene kan både hemme og forsterke signalene ved å produsere og friggi blant annet forskjellige neuropeptider. Gliaceller og astrocytter deltar i modulering og tolkning av smerteimpulsene (20). De har reseptorer for neurotransmittere og frigir prostaglandiner og cytokiner som interleukin 1- $\beta$  (IL1- $\beta$ ) og tumor nekrose faktor (TNF). Slike substanser vil i neste omgang kunne påvirke nærliggende nevroner. I tillegg vil nedadstigende nervebaner fra hjernebarken kunne aktivere det endogene opioide system (endorfiner) som virker hemmende på smertesignalene før de sendes videre sentralt fra projeksjonsneuronene.

Viktige, hemmende komponenter i dette systemet er gammaaminosmørsyre (GABA), serotonin og endogene opioide peptider (EOP) (3). EOP er en familie av enkefaliner, dynorfiner og  $\beta$ -endorfin-relaterte peptider som innehar mange av de samme egenskapene som morfin og andre opiater. De detaljerte mekanismer på hjernestammenivå er fortsatt noe uklare (3, 21).

Projeksjonsnevronene behandler informasjon både fra nociseptive A $\delta$ - og C-fibre og fra lavterskel mekanoreseptorer, såkalte non-nociseptorer, slik som A $\beta$ -fibre, fra tannvevene, kjeveledd, tyggemusklene og andre orale vev (figur 3) (22). WDR-nevronene tar imot både smertefulle og ikke-smertefulle signaler, og har en sentral rolle i utvikling av orofasiale smerter som hyperalgesi og allodyni, og er dessuten delaktig i såkalt overført smerte (figur 4) (3, 18). Om lag halvparten av de WDR-nevroner som er knyttet til sensorisk informasjon fra tannvev og andre orale vev, mottar i tillegg signaler fra muskler og ledd i nakkeregionen (figur 3 og 4). De har derfor en vesentlig rolle i å ta imot sensorisk informasjon ikke bare fra trige-





**Figur 3.** Konvergens av signaler fra primære, sensoriske fibre i trigeminnussystemet fra ansikt og orale vev. Denne organiseringen kan forklare hvorfor smerter i ansiktsregionen kan være vanskelig å lokalisere. Modifisert etter Skjelbred (22).

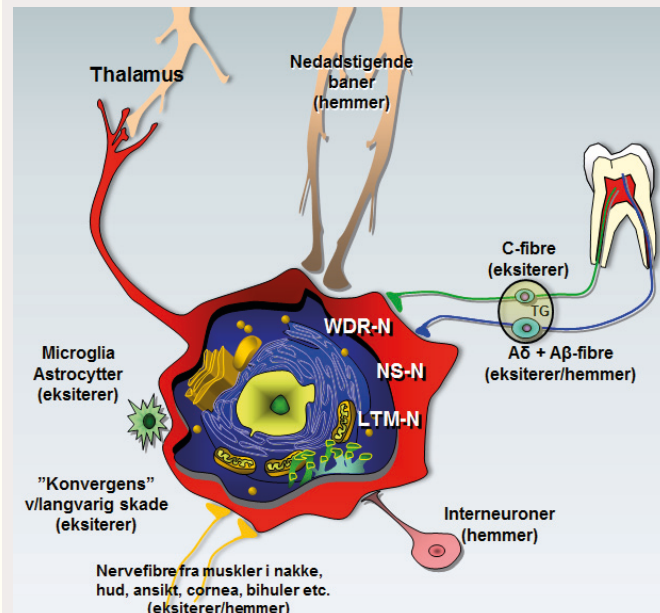
minusfibre i orale vev, men også fra andre nerver som supplerer nakkeregionen (3, 4). Dette kalles afferent konvergens.

### Smertemekanismer ved patologisk smerte i orale vev

I motsetning til fysiologisk smerte utvikles patologisk smerte ved nerveskade og langvarig vevskade og inflammasjon. Sensitisering kan utvikles i smertefibre i de perifere vev så vel som i nevroner som leder sensoriske stimuli i forskjellige områder og på forskjellig nivå i sentralnervesystemet (3, 21).

### Perifer sensitisering

Sykdom i tenner og festeapparat har oftest en kronisk karakter. Vedvarende skade og inflammasjon i vevene vil føre til at nociseptorer, i første rekke polymodale C-fibre, vil reagere på inflammatoriske mediatorer (18). C-fibrene reagerer med nedsatt smerteterskel og blir hypersensitive. Som svar på en langvarig inflammasjon, gjennomgår den sensoriske nerveforsyningen betydelige forandringer både i utbredelse, tetthet og funksjon (figur 5) (1). Trigeminnusnevronenes morfologiske og funksjonelle forandringer er spesielt godt dokumentert for sensorisk innervasjon i tannpulp (figur 5 A, B og C) (1, 23, 24), fordi pulpavevet kan studeres isolert uten påvirkning fra andre, nærliggende vev. De sensoriske fibre danner nye nervegrener (sprosser) og forsøker på den måten å begrense en skade som er oppstått i vevet (figur 5A). De nydannede aksoner mangler schwannceller, er hyperaktive og stimuli brer seg lett til nærliggende nerveterminaler med en økning i det såkalte reseptive område (25). TG-nevronene endrer sin produksjon av signalsubstanser i takt med sykdomsutvikling og skade i vevet (figur 5A og C). Samlet fører dette til en økning av smertesignaler til hjernestammen slik at flere nevroner her blir aktivert. Dette kalles wind-up (se sentral sensitivering) og kan gi økt fø-

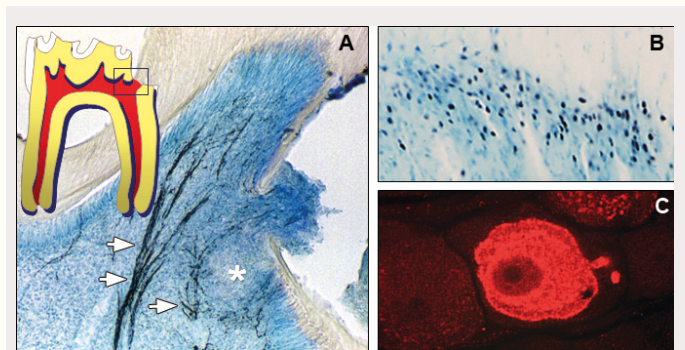


**Figur 4.** Skjematiske illustrasjoner av et projeksjonsnevron (WDR-, NS- eller LTM-nevron) i hjernestammen. Sensorisk informasjon fra A- og C-fibre i tannpulp moduleres av Mikroglia/Astrocytter, Interneuroner, og signaler fra nedadstigende baner i hjernestammen før de videreføres til Thalamus og Cortex. Samtidig skal de fleste projeksjonsnevroner ta imot sensorisk informasjon fra nakkemusklene, hud i ansikt, bihuler og cornea. WDR-N = wide-dynamic-range-nevron tar imot signaler fra nociseptive og andre sensoriske fibre; NS-N = nociceptive specific-nevron tar imot bare nociseptive signaler; LTM-N = low-threshold-mechanoreceptor-nevron tar imot signaler fra for eksempel A $\beta$ -fibre.

somhet for forskjellige typer stimuli (3, 21). I tillegg kan inaktive eller såkalte «silent» nociseptorer bli aktivert (3). Når perkusjonstest og test med varme og elektrisk strøm benyttes i odontologisk diagnostikk, er det nettopp primær sensitisering som testes. Perifer sensitisering benevnes også primær hyperalgesi som er reduksjon i smerteterskel forårsaket av inflammasjon og algogene substanser. Sekundær hyperalgesi innebærer spredning av det smertefulle området og skyldes sentral sensitisering. Disse mekanismene er noe av grunnlaget for at friske tenner er overfølsomme ved sinusitt.

### Sentral sensitisering

Sentral sensitisering oppstår som en videreføring av perifer sensitisering i form av intens og høyfrekvent stimulering av WDR- og NS-nevroner i hjernestammen (figur 4 og 5B) (3). Dette kan føre til en «wind-up» reaksjon i disse nevronene som leder smertesignalene videre sentralt til thalamus og hjernebark. Ved «wind-up» vil nevronene fortsette å sende signaler sentralt selv etter at perifer stimulering har opphørt. De aktiverte nevroner får et senket smerteterskelnivå og vil reagere på signaler som i utgangspunktet ikke fører til aktivering. I tillegg mister WDR-nevronet evnen til å skille mellom stimuli som trykk, berøring, leddsans, temperatur og smerte. Samtlige stimuli vil tolkes som smerte, også impulser som tidligere var ubevisst (3). Smerten opprettholdes nå av normal tonus i A $\beta$ -fibre. Over tid vil det perifere smertefulle området øke i utbredelse. Dette fører til at flere nevroner blir aktivert og deltar i smerteoverføring på hjernestammenivå (figur 5B). Pulpain-



**Figur 5.** Ved inflammasjon og nerveskader endrer trigeminus nevront morfologi og funksjon, her vist ved hjelp av immunhistokjemisk teknikk. (A) Spreading av sensoriske, CGRP-positive nervefibre (piler) 4 dager etter pulpaeksponering i rottemolar. (B) Snitt fra hjernestamme hos rotte etter pulpaeksponering viser aktivering av proteinet c-fos i mange nevroner (mørke prikker). (C) Et trigeminusnevront har 10 dager etter transseksjon av nervus mandibularis endret funksjon og produserer nå det sympatiske neuropeptidet NPY. (Bilde B er gjengitt med tillatelse fra professor. M. Byers, University of Washington, USA).

flammasjon og inngrep i en vital pulpa er rapportert å forårsake sentral sensitisering (3, 21, 26, 27). Sentral sensitisering og økning av de smertereseptive områder er trolig hovedmekanismen bak såkalt projisert eller overført smerte (18), det vil si smerte som projiseres til andre områder på kroppen enn der den går ut ifra. Slike smerter er relativt ofte lokalisert til ansikt, tenner og andre orale vev (3, 4). Både perifere og sentrale smertemekanismer, kombinert med såkalt trigeminal konvergens kan føre til overført smerte (figur 3) (22, 27, 28). Det vil si at ett og samme WDR-nevront mottar nociseptive signaler fra flere tenner og orofasiale områder samtidig i tillegg til smertesignaler fra muskler og ledd i nakke-regionen (figur 4) (3, 18). Overført smerte opptrer ofte sammen med utvikling av kronisk smerte.

### Nevropatisk smerte

Nevropatisk smerte utvikles ved vedvarende sentral sensitisering og blir også kalt kronisk nevropatisk smerte (26). De nociseptive nevront har nå gjennomgått varige nevroplastiske forandringer og «wind-up», og vil derfor feiltolke sensorisk informasjon. En langvarig og lett provoserbar smertetilstand, også kalt sekundær hyperalgesi som vanskelig lar seg behandle, er nå oppstått. Innenfor eksperimentell og klinisk smerteforskning finnes det støtte for at mange kroniske smertetilstander er forårsaket av sentral sensitisering (27, 29). De varige nevrokjemiske og funksjonelle forandringer som utvikles i nociseptive WDR- og NS-nevront ved nevropatisk smerte er bare delvis kjent.

I gruppen nevropatisk smerte inngår smerter som er forårsaket av store skader av nervebaner slik som ved aksotomi (transseksjon av perifere nervefibre), smerte ved økt sympatisk aktivitet, smerte på grunn av bortfall av hemmende mekanismer, og ved spontane nevroplastiske forandringer i nervesystemet.

### Smerter etter aksotomi

Ved perifer, partiell nerveskade vil nevrontene forsøke å erstatte ødelagte fibre ved å danne nye aksoner eller «knopper» (figur 5A) som kan utvikle smertefulle nevromer. De nydannede aksoner som mangler myelinskjede, viser ofte spontan impulsaktivitet, har økt sensi-

vit for mekaniske stimuli, og kan gi en lokal spredning av impulser. De nye aksoner er også hyperreaktive for sirkulerende noradrenalin. Slike mekanismer kan forklare smerte eller dysestesi i regenererende nerver etter nerveskader. Dersom en perifer nerve er totalt ødelagt, kan sentrale nevront utvikle hypersensitivitet. Slik kan manglende stimulering føre til patologisk smerteutvikling. Endodontiske inngrep i vitale tenner, vil medføre at et høyt antall sensoriske nervefibre blir kuttet. I dyreforsøk er det vist at WDR-nevront får økt aktivitet og at nærliggende nevront aktiveres, det vil si det reseptive området i hjernestammen blir større, i minst 52 uker etter et pulpainngrep. Hos 3–5 % av pasientene som får utført pulpektomi, utvikles det nevropatisk smerte (30). Såkalt fantomsmerte utvikles etter omfattende skade på perifere og/eller sentrale nervebaner som fører sensorisk informasjon til hjernebarken. Nerveskaden fører til hyperaktivitet i det sentrale nevront med utvikling av nevroplastiske forandringer som fører til smerte (31). Selv om den perifere årsak fjernes, vil smerten persistere. Gjentatte inngrep, som pulpektomi eller kirurgi, vil kunne resultere i og forsterke utvikling av fantomsmerte (30).

Økt sympatisk aktivitet med frigjøring av noradrenalin kan gi varige, nevroplastiske forandringer i sentrale nevront (12). Sentral sensitisering kan på den måten også knyttes til det autonome nervesystem. Slike symptomer kan lett feiltolkes som tegn på inflammasjon.

### Frafall av smertereduserende mekanismer

Ved permanent skade og død av de små internevront i hjernestammen, vil smertehemmende substanser slik som GABA, serotonin og endogene opioide peptider ikke bli frigjort (3).

Spontane nevroplastiske forandringer kan oppstå i sentrale nevront. Dette kan muligens være mekanismen bak trigeminusneuralgi der den minste berøring av såkalte «triggersoner» i ansiktet vil utløse intense smerteanfall. Utvikling av nevropatisk smerte med triggersoner medfører at normal berøring vil oppfattes som smerte (allodyn).

Nyere forskning viser at det er individuelle forskjeller på opplevelse av nevropatisk smerte, og at der finnes genetiske disposisjoner for utvikling av slike smerter (32, 33). Selv om kronisk smerte ofte er en følgetilstand etter traumatisk eller infeksjons skade på bløtvev, spesielt nervevev (nevropatisk smerte), vil derfor kun et fåtall utvikle kronisk smerte.

### Avsluttende kommentarer

Smerter og smerteproblematikk er ikke bare et vondt og problematisk anliggende for pasienten. Diagnostikk av smerter fra tenner, festeapparat og andre orale vev medfører ofte krevende kliniske utfordringer for tannlegen. Bred kunnskap om smerter og smerteutvikling i trigeminussystemet og orale vev vil gi økt innsikt og bedre grunnlag for smertediagnostikk, hindre feilbehandling og forebygge utvikling av kroniske smertetilstander hos våre pasienter.

### English summary

Kvinnsland SR, Fristad I, Kvinnsland IH

### Pain mechanisms and neuropathic pain in the trigeminal system

Nor Tannlegeforen Tid. 2012; 122: 754–9.

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such

damage (IAPS). Pain can be classified as nociceptive, neuropathic or psychogenic pain. The function of the trigeminal nerve, which has its cell bodies in the trigeminal ganglion, is to provide the face and mouth with a tactile proprioceptive and nociceptive system. Hypersensitivity and pain in teeth are due to tissue damage and changes in the fluid balance and release of inflammatory mediators in the pulp and tooth supporting tissues. Inflammation can cause sensitization of the peripheral nerve endings. In contrast to physiological pain, neuropathic pain can develop from prolonged and long lasting tissue damage and inflammation. This can lead to central sensitization and misinterpretation of sensory information in dental tissues. This type of sensitization has been suggested as a mechanism in chronic pain disorders. The aim of this article is to give an updated review of pain mechanism in teeth and supportive tissue.

## Referanser

- Byers MR, Närhi MVO. Nerve Supply of the Pulpodentin Complex and Responses to Injury. In: Hargreaves KM, Goodies HE, eds. Dental Pulp. Carol Stream IL: Quintessence Publishing Co, Inc, 2002. p. 151–79.
- Fristad I. Dental innervation: functions and plasticity after peripheral injury. *Acta Odontol Scand.* 1997; 55: 236–54.
- 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.
- Sessle BJ. Recent insights into brainstem mechanisms underlying craniofacial pain. *J Dent Educ.* 2002; 66: 108–12.
- International Association for the Study of Pain. <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm#Pain>
- Casasco A, Calligaro A, Casasco M, Springall DR, Polak JM, Poggi P, Marchetti C. Peptidergic nerves in human dental pulp. An immunocytochemical study. *Histochemistry.* 1990; 95: 115–21.
- Fristad I, Kvinnsland IH, Jonsson R, Heyeraas KJ. Effect of intermittent long-lasting electrical tooth stimulation on pulpal blood flow and immunocompetent cells: a hemodynamic and immunohistochemical study in young rat molars. *Exp Neurol.* 1997; 146: 230–9.
- Kvinnsland IH, Luukko K, Fristad I, Kettunen P, Jackson DL, Fjeld K, von Bartheld CS, Byers MR. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) from adult rat tooth serves a distinct population of large-sized trigeminal neurons. *Eur J Neurosci.* 2004; 19: 2089–98.
- Johnsen DC, Harshbarger J, Rymer HD. Quantitative assessment of neural development in human premolars. *Anat Rec.* 1983; 205: 421–9.
- Cadden SW, Lisney SJ, Matthews B. Thresholds to electrical stimulation of nerves in cat canine tooth-pulp with A beta-, A delta- and C-fibre conduction velocities. *Brain Res.* 1983; 261: 31–41.
- Kettunen P, Kvinnsland IH, Fristad I, Luukko K. Utvikling av tannens form og sensorisk nerveforsyning er samordnet. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2009; 119: 162–6.
- Brodal P. The neurobiology of pain. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2005; 125: 2370–3.
- Magloire H, Couble ML, Thivichon-Prince B, Maurin JC, Bleicher F. Odontoblast: a mechanosensory cell. *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 2009; 312B: 416–24.
- Woodnutt DA, Wager-Miller J, O'Neill PC, Bothwell M, Byers MR. Neurotrophin receptors and nerve growth factor are differentially expressed in adjacent nonneuronal cells of normal and injured tooth pulp. *Cell Tissue Res.* 2000; 299: 225–36.
- Wheeler EF, Naftel JP, Pan M, von Bartheld CS, Byers MR. Neurotrophin receptor expression is induced in a subpopulation of trigeminal neurons that label by retrograde transport of NGF or fluoro-gold following tooth injury. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998; 61: 23–38.
- Yang H, Bermanke JM, Naftel JP. Immunocytochemical evidence that most sensory neurons of the rat molar pulp express receptors for both glial cell line-derived neurotrophic factor and nerve growth factor. *Arch Oral Biol.* 2006; 51: 69–78.
- Lazarov NE. Comparative analysis of the chemical neuroanatomy of mammalian trigeminal ganglion and mesencephalic trigeminal nucleus. *Progress Neurobiol.* 2002; 66: 19–59.
- Hargreaves KM. Pain mechanisms of the pulpodentin complex In: Hargreaves KM, Goodies HE, eds. Dental Pulp. Carol Stream IL: Quintessence Publishing Co, Inc, 2002. p. 181–205.
- Fristad I, Berggreen E, Haug SR. Delta (delta) opioid receptors in small and medium-sized trigeminal neurons supporting the dental pulp of rats. *Arch Oral Biol.* 2006; 51: 273–81.
- Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci.* 2001; 24: 450–5.
- Chiang CY, Park SJ, Kwan CL, Hu JW, Sessle BJ. NMDA receptor mechanisms contribute to neuroplasticity induced in caudalis nociceptive neurons by tooth pulp stimulation. *J Neurophysiol.* 1998; 80: 2621–31.
- Skjelbred P. Kronisk ansiktssmerte. Patofysiologi, klinikk, differensialdiagnoser og behandling. In: Hjørtting-Hansen E, Ellingsen JE, Esmark L, Glantz PO, Holmstrup P, eds. *Odontologi.* København: Munksgaard, 1998. p. 85–105.
- Fristad I, Jacobsen EB, Kvinnsland IH. Coexpression of vasoactive intestinal polypeptide and substance P in reinnervating pulpal nerves and in trigeminal ganglion neurones after axotomy of the inferior alveolar nerve in the rat. *Arch Oral Biol.* 1998; 43: 183–9.
- Khayat BG, Byers MR, Taylor PE, Mecifi K, Kimberly CL. Responses of nerve fibers to pulpal inflammation and periapical lesions in rat molars demonstrated by calcitonin gene-related peptide immunocytochemistry. *J Endod.* 1988; 14: 577–87.
- Kvinnsland IH. Tannens innervasjon og blodforsyning. In: Hjørtting-Hansen E, Ellingsen JE, Esmark L, Glantz PO, Holmstrup P, eds. *Odontologi.* København: Munksgaard, 1998. p. 47–61.
- Torneck CD, Kwan CL, Hu JW. Inflammatory lesions of the tooth pulp induce changes in brainstem neurons of the rat trigeminal subnucleus oralis. *J Dent Res.* 1996; 75: 553–61.
- Sessle BJ. Recent developments in pain research: central mechanisms of orofacial pain and its control. *J Endod.* 1986; 12: 435–44.
- Suda H, Sunakawa M, Yamamoto H. Orofacial referred pain; Its physiological basis and case report. In: Shimono M, Maeda T, Suda H, Takahashi K, eds. *Dentin/Pulp Complex.* Tokyo: Quintessence, 1996. p. 79–84.
- Jorum E. Utredning av nevropatisk smerte. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2005; 125: 2652–4.
- Marbach JJ, Raphael KG. Phantom tooth pain: a new look at an old dilemma. *Pain Med.* 2000; 1: 68–77.
- Lidbeck J. Central hyperexcitability in chronic musculoskeletal pain: a conceptual breakthrough with multiple clinical implications. *Pain Res Manag.* 2002; 7: 81–92.
- Binder A, May D, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD et al. Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One.* 2011; 6: e17387.
- Dabby R, Sadeh M, Gilad R, Lampl Y, Cohen S, Inbar S et al. Chronic non-paroxysmal neuropathic pain- Novel phenotype of mutation in the sodium channel SCN9A gene. *J Neurol Sci.* 2011; 301: 90–2.

Adresse: Siv Rosendorf Kvinnsland, Institutt for klinisk odontologi, Årstadveien 19, 5038 Bergen. E-post: [siv.kvinnsland@ok.uib.no](mailto:siv.kvinnsland@ok.uib.no)

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.

Kvinnsland SR, Fristad I, Kvinnsland IH. Smertemekanismer og nevropatisk smerte i trigeminus-systemet med vekt på tenner og festeapparat. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2012; 122: 754–9.