



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

EMOZIONI E DOLORE OROFACCIALE. CORRELAZIONI NEUROFISIOLOGICHE

Candidato:

Dott.ssa Michela Trinchera

Relatore:

Dott. Alessio Sansò

SOMMARIO

ABSTRACT.....	1
1. INTRODUZIONE	2
2. MATERIALI E METODI	6
2.1 Criteri di inclusione.....	6
2.2 Criteri di esclusione.....	7
3. RISULTATI E DISCUSSIONE.....	8
3.1 L'emergente componente emozionale nelle manifestazioni di dolore orofacciale.....	8
3.2 La componente emozionale interagisce con le funzioni neurologiche	10
3.3 Il meccanismo di amplificazione del dolore - correlazioni neurofisiologiche.....	12
4. CONCLUSIONI.....	17
5. BIBLIOGRAFIA.....	18

ABSTRACT

Nell'ambito delle sindromi caratterizzate da dolore orofacciale (OFP), le caratteristiche dei sintomi e non solo la loro localizzazione dovrebbero guidare la concettualizzazione e il criterio diagnostico: questo in particolare nei disordini temporomandibolari (TMD) dove il dolore sia primario.

In questa tesi ho affrontato il tema dell'OFP dal punto di vista biologico, neurofisiologico e clinico attraverso una revisione della letteratura recente che mi ha orientato in particolare verso il modello biopsicosociale del dolore, con l'obiettivo di approfondire se gli elementi della vita e delle relazioni sociali ne influenzino e regolino i meccanismi.

I TMDs sono una condizione complessa associabile a fattori di rischio genetici, ambientali, o comportamentali che possono favorirne lo sviluppo. La loro interazione si può ricondurre ai meccanismi del distress psicologico e dell'amplificazione del dolore. Quest'ultimo coinvolge i processi del sistema nervoso periferico e centrale che hanno l'effetto netto di amplificare la risposta percettiva agli stimoli nocicettivi. Emerge dunque complessivamente una componente emozionale nelle manifestazioni OFP, che interagisce con le funzioni neurologiche. La nocicezione infatti si realizza attraverso l'attivazione di molteplici sistemi e reti cerebrali proprie ma sovrapposte a quelle dei sistemi attraverso i quali si sviluppano le emozioni. Si osserva clinicamente che i disturbi psicologici e i carichi psicosociali aumentano la probabilità di sviluppare OFP. Specifiche correlazioni neurofisiologiche si evidenziano poi nel meccanismo di amplificazione del dolore. La riorganizzazione di alcune reti cerebrali in seguito alla stimolazione dolorosa, l'esistenza per i muscoli della masticazione di un sistema di controllo centrale paragonabile a quello della mano. Così come l'esistenza di vie biochimiche connesse con l'attivazione dei neuroni sensitivi coinvolti nel OFP, e la trasmissione di informazioni propriocettive della muscolatura occlusiva anche alle aree limbiche ed emozionali. Le condizioni di stress negativo emozionale-psicologico sono dunque capaci di modulare il dolore e di influenzare i circuiti cerebrali centrali nella loro organizzazione. Da qui i modelli interpretativi che riconoscono un sistema motorio emotivo, soggetto a influenze sia centrali che endocrine o autonome che hanno condotto all'approccio biopsicosociale, che si traduce in un percorso terapeutico nel quale prevarranno il focus e l'attenzione all'educazione, alla sfera psicoemotiva e all'ottimizzazione dei carichi.

1. INTRODUZIONE

Orofacial pain (OFP) è un termine che viene utilizzato per descrivere un gruppo di disordini che interessa il volto, la bocca e il collo. Nonostante coinvolga differenti siti muscoloscheletrici, tra essi i più comuni e debilitanti e quindi di maggior interesse per clinici e ricercatori risultano essere quelli legati alla regione temporomandibolare. Anche se il termine temporomandibolare deriva dalla corrispondente struttura anatomica, con questo termine si fa riferimento a regioni tra loro eterogenee quali quella periauricolare, quella della muscolatura masticatoria e a quelle della testa e del collo in generale [1].

Così intesi i disordini temporomandibolari (di seguito indicati TMDs) sono la terza più comune condizione di dolore cronico nel mondo e ne risulta affetta il 5-10% della popolazione adulta [2].

Gli studi epidemiologici hanno riscontrato che il rischio di sviluppare un disordine temporomandibolare è doppio nelle donne rispetto agli uomini, in particolare per quanto riguarda i disordini muscolari e quelli di tipo artralgia/osteoartrite e osteoartrosi, mentre è meno marcata la differenza nel caso dei disturbi dovuti a dislocazione del disco intercondiloideo. Questo dato ha significatività statistica e quindi implicazioni per quanto riguarda i programmi di prevenzione e trattamento, ma non è al momento supportato da dati biologici, psicologici o di ruolo sociale che lo giustifichino [3].

Nel 2020 è stata presentata la prima edizione dell'“International Classification of Orofacial pain” con lo scopo di redigere uno strumento che migliorasse la ricerca e la gestione clinica dei pazienti con dolore orofacciale, sottolineando l'importanza di una metodologia di lavoro collaborativa e interdisciplinare nell'approccio a tali condizioni. Il principio fondamentale seguito da questa prima classificazione è che le caratteristiche dei sintomi e non solo la loro localizzazione dovrebbe guidare la concettualizzazione e il criterio diagnostico [4].

Tra le condizioni dolorose vi sono quelle a chiara eziologia, per esempio dolore orofacciale attribuito a disordini o disfunzioni della polpa dentaria [5], della gengiva [6] e/o della mucosa orale [7]; legato ad infiammazione o infezione di fascia o muscoli masticatori [8], o ancora attribuito a lesioni o sofferenze nervose (es. nevralgia post-herpetica trigeminale o post traumatica) [9, 10]. Viceversa ne vengono classificate molte altre senza una causa chiaramente riconoscibile, per esempio la sindrome della bocca che brucia o il dolore facciale idiopatico persistente [11] Tabella 1.

I TMDs costituiscono un sottogruppo a sé stante: la sopracitata classificazione fa riferimento all'“International Association for the Study of Pain (IASP)” e all'“Expanded Taxonomy for

Temporomandibular Disorders” suddividendoli in due categorie, primario e secondario. Nelle condizioni di dolore primario, l'eziologia o la causa specifica non può essere determinata (cioè sono idiopatiche), anche se possono esistere conoscenze sostanziali sui loro meccanismi fisiopatologici. Nelle condizioni di dolore secondario, il dolore consegue ad un'altra condizione o causa medica nota [4, 12].

Queste condizioni possono richiedere trattamenti diversi e specifici, per cui è importante conoscere il motivo del dolore all' articolazione temporomandibolare (ATM). Esistono altre condizioni che possono contribuire al dolore dell'ATM; per esempio, condizioni di dolore generalizzato che sensibilizzano i tessuti all'interno e intorno all'ATM. In generale, nei criteri di classificazione, il termine "attribuito a" è preferito a "causato da". Mentre "causato da" implica una causalità provata, che può essere difficile da stabilire, e le relazioni possono andare in entrambe le direzioni, "attribuito a" significa, più prudentemente, "ritenuto/considerato, sulla base delle prove disponibili, causato da"[4].

Il significato speciale che il viso e la bocca assumono per gli esseri umani giustifica il fatto che la presenza di dolore cronico nella regione orofacciale abbia un particolare livello di complessità.

Basti pensare alla comunicazione tra persone attraverso i linguaggi verbali e non verbali, alla manifestazione dei sentimenti attraverso la mimica e all'importanza delle funzioni legate al gusto, all'olfatto, alla masticazione e alla deglutizione, e alle funzioni sensori-motorie associate, per capire la particolarità di ciò che avviene nel viso e nella bocca [13].

Un altro elemento di complessità deriva dalla natura stessa di queste sindromi dolorose che hanno un carattere multidimensionale: comprendono funzioni sensoriali-discriminatorie, affettivo-motivazionali e cognitivo-valutative, coerenti con il modello biopsicosociale del dolore, come particolarmente evidente negli stati di dolore cronico [14].

Oltre al fenomeno biologico della nocicezione, la percezione del dolore, e quindi la sofferenza e il comportamento che derivano dall'esperienza del dolore, sono soggetti a un'ampia varietà di influenze eccitatorie e inibitorie, note anche come concetto di modulazione del dolore. La percezione del dolore è la consapevolezza cosciente di un evento che ha causato un danno ai tessuti e quando questa consapevolezza diventa più rilevante e persistente, viene avviata una risposta emotiva interna di sofferenza. Essa implica interazioni personali e complesse tra la corteccia che percepisce il dolore e i centri emotivi, tra cui il talamo, il sistema limbico e il sistema reticolare attivante [15].

In questa tesi ho considerato gli studi più recenti che hanno affrontato il tema dell'OFP sia dal punto di vista biologico e neurofisiologico, comprendendo quindi anche quelli sperimentali e quelli con modelli animali, che dal punto di vista clinico in generale e in particolare nell'ambito del modello biopsicosociale del dolore [16]. L'obiettivo era infatti quello di approfondire se gli elementi della vita e delle relazioni sociali influenzino e regolino i meccanismi alla base del dolore cronico e che sembrano assumere un ruolo ancora più decisivo nelle sindromi dolorose che coinvolgono il viso e la bocca.

CHIARA EZIOLOGIA		
ODONTOIATRICO (polpa dentaria, gengiva, mucosa orale)	Dolore causato da lesioni e sofferenze di uno o più denti e delle strutture adiacenti e connesse	MEJARE 2012, HASAN 2014, ABDALLA-ASCAN 2016
MIOFASCIALE (infiammazione, infezione)	Dolore zona muscolare masticatoria con o senza perdita di funzione, acuto o persistente	SCHIFFMAN 2014
NERVOSO (lesione, sofferenza)	Sintomatologia neuropatica	TRUINI 2008, RENTON 2011
SENZA CAUSA SPECIFICA		
Sindrome della bocca che brucia	Parestesie e sensazione di bruciore nella zona orale	GHURYE 2017
Dolore facciale idiopatico persistente	Dolore persistente, con caratteristiche variabili	
TMDs		

PRIMARI	Dolore zona temporomandibolare senza una causa specifica sia a riposo che durante i movimenti	SCHIFFMAN 2014, KLASSER 2018
SECONDARI	Dolore zona temporomandibolare, causato da un altro disturbo identificato, come infiammazione, sensibilizzazione dei tessuti, cambiamenti o lesioni.	



SENSIBILIZZAZIONE DEI TESSUTI
 ASPETTI PSICOSOCIALI
 ASPETTI EMOTIVO-COMPORTAMENTALI

Tabella 1: Classificazione OFP (nomenclatura, descrizione e referenza)

“Orofacial Pain and Temporomandibular Disorders Classification Systems: A critical appraisal and future directions” Klasser 2017.

“International Classification of Orofacial Pain (ICOP)” 2020

2. MATERIALI E METODI

Per valutare quanto disponibile nella letteratura a proposito dell'obiettivo proposto ho utilizzato solo il database scientifico PUBMED. Questo perché la natura multidisciplinare degli approcci di interesse (clinico, sperimentale, neurofisiologico, socio-comportamentale) richiedeva di selezionare articoli che prendessero in considerazione i diversi aspetti ma avessero in comune il rigore metodologico scientifico garantito da questo database. Inoltre era anche presumibile che dall'altra parte la molteplicità di approcci portasse a numeri troppo grandi utilizzando già solo questo database. Infatti, ho verificato che la semplice stringa "orofacial pain" nel singolo database PUBMED raccoglieva un numero enorme e pure terribilmente eterogeneo di articoli scientifici (16460 negli ultimi 20 anni). Ho aggiunto allora i termini caratterizzanti per il mio interesse "emotional" and "behaviour" ed il numero si è ridotto a 657 negli ultimi 10 anni. Dato il persistere di una sostanziale eterogeneità tra gli articoli selezionabili che includevano quelli di rilevanza strettamente odontoiatrica piuttosto che maxillofacciale, ho aggiunto il termine "review" che riducendo drasticamente il numero di articoli (67 negli ultimi 10 anni) ha reso possibile la lettura prima del titolo e poi dell'abstract di quelli che risultavano pertinenti.

In particolare ho potuto selezionare alcune rassegne che per la recentissima data di pubblicazione, la completezza degli argomenti trattati, l'autorevolezza degli autori e della rivista di pubblicazione, mi hanno consentito di accedere direttamente tramite le referenze ivi riportate ad un congruo numero di articoli, recenti e strettamente pertinenti, che hanno costituito la sorgente dei dati dell'indagine che ho svolto e che ho riportato nella bibliografia di questa tesi.

2.1 CRITERI DI INCLUSIONE

- o Obiettivi: studi che presentino definizione, segni e sintomi dei disturbi orofacciali e temporomandibolari ad eziologia indefinita. Studi che ne descrivano le caratteristiche analizzandone i fattori di rischio, i meccanismi di dolore prevalente, i modelli biomeccanici e psicosociali che ne stanno alla base. Studi che evidenzino la prevalenza degli aspetti emotivo-comportamentali nelle condizioni di dolore, in particolare del dolore orofacciale. Studi che mostrino e indaghino le strutture neurofisiologiche coinvolte nel dolore orofacciale.

- o Lingua: Inglese

- o Setting: studi sia clinico-epidemiologici che sperimentali
- o Partecipanti: soggetti affetti da dolore orofacciale e animali da esperimento.
- o Disegno di studio: tutti i tipi di studi primari e secondari pertinenti all'argomento

2.2 CRITERI DI ESCLUSIONE

- o Obiettivi: studi che presentino definizione, segni e sintomi dei disturbi orofacciali e temporomandibolari ad eziologia nota o comunque secondaria ad aspetti puramente odontoiatrici
- o Lingua: articoli non in inglese
- o Studi non presenti in Pubmed o precedenti al 2001.
- o Partecipanti: pazienti con stroke o malattie neurodegenerative, affetti da tumore, soggetti minori di 18 anni
- o Disegno di studio: non è stato escluso nessun disegno studio

3. RISULTATI E DISCUSSIONE

3.1 L'emergente componente emozionale nelle manifestazioni di dolore orofacciale

Le manifestazioni cliniche, l'epidemiologia e il decorso temporale delle sindromi da OFP, comprese quelle nelle quali è riconoscibile un'eziologia o comunque una causa scatenante specifica, hanno indotto ad ipotizzare che un ampio numero di altri fattori non immediatamente biologici avessero un ruolo importante nel determinismo di tali disturbi. Questi fattori sono stati analizzati e messi in correlazione in uno studio clinico prospettico intitolato "Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment (OPPERA) pubblicato per la prima volta nel 2006 e quindi periodicamente riaggiornato fino al presente.

I risultati più rilevanti di questo studio suggeriscono che i TMDs siano una complessa condizione patologica associabile ad una serie di fattori di rischio in molti e diversi ambiti che possono favorirne lo sviluppo. Tra questi, fattori genetici, ambientali, comportamentali, farmacologici, stress psicologico, ansia, sentimenti ossessivo-compulsivi, strategie di gestione del dolore e qualità del sonno.

Utilizzando anche alcuni altri studi [1] basati su un simile approccio, è stato proposto un modello euristico di influenze causali che contribuirebbero all'insorgenza e alla persistenza dei TMDs e delle condizioni correlate (Figura 1). I segni e sintomi associati sono riconducibili a due fenotipi intermedi: stress negativo, o *distress* psicologico, e amplificazione del dolore. Ognuno di questi due è influenzato da una costellazione di fattori di rischio più specifici. L'ansia o la somatizzazione sono esempi di quelli che agiscono sul *distress* psicologico. Gli stati pro-infiammatori, le alterazioni della funzione cardiovascolare o neuroendocrina, o la compromissione dei sistemi di regolazione del dolore stesso sono esempi di quelli che contribuiscono all'amplificazione dell'esperienza del dolore.

OPPERA ha particolarmente sottolineato proprio il ruolo dell'amplificazione del dolore nell'insorgenza e persistenza dei TMDs. L'amplificazione del dolore si riferisce ad alterazioni nei processi del sistema nervoso periferico e centrale che hanno l'effetto netto di amplificare la risposta percettiva agli stimoli nocicettivi. L'amplificazione del dolore è concettualizzata come un costrutto generale che riassume fenomeni più specifici, ad esempio iperalgesia, allodinia e sensibilizzazione centrale. Si ritiene che i meccanismi che contribuiscono ad essa includano sia la diminuzione della

funzione dei sistemi inibitori del dolore che l'aumento delle vie di facilitazione. L'amplificazione del dolore rappresenta solo in parte una caratteristica soggetta a tratti genetici, ma costituisce prevalentemente un fenotipo che si sviluppa nel tempo in risposta a processi biologici emergenti e/o a esposizioni ambientali. Essa si riscontra attraverso una maggiore reattività ai test sensoriali quantitativi e una presenza all'anamnesi di un dolore clinico spontaneo proveniente da tessuti profondi come muscoli, articolazioni e organi viscerali.

È stato inoltre dimostrato che un fattore predittivo alquanto consistente dello sviluppo di un disturbo di dolore cronico è la presenza di un'altra condizione di dolore cronico alla base, inoltre, i fattori che influenzano la sensibilità al dolore, i fattori psicologici e la percezione dei sintomi (ad esempio coping, credenze, paura ed evitamento di certi movimenti) possono contribuire allo sviluppo di una varietà di condizioni di dolore cronico indipendentemente dai siti anatomici [17,18,19]

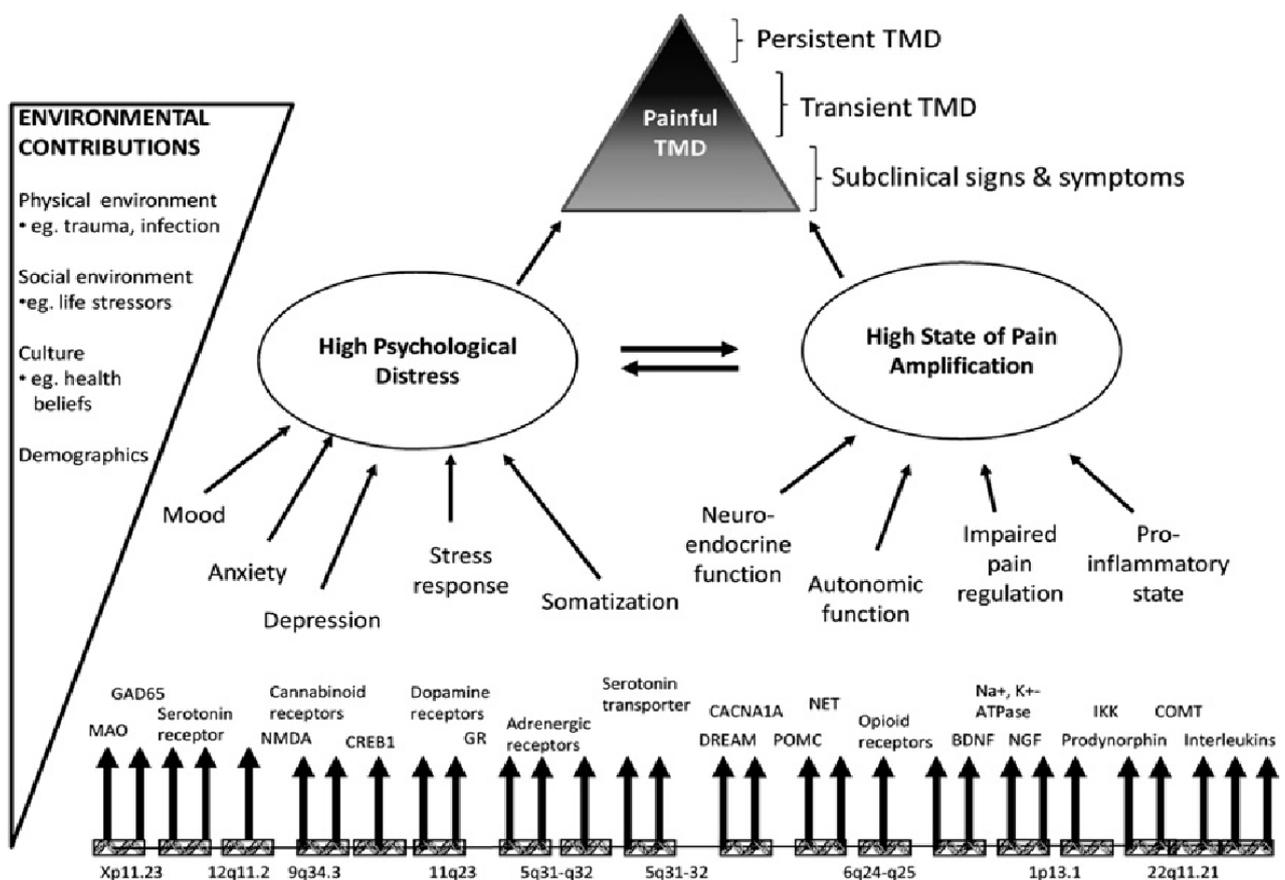


Figura 1: Il modello mostra due principali fenotipi intermedi, *distress* psicologico e amplificazione del dolore, che contribuiscono all'insorgenza e alla persistenza di OFP. Ogni fenotipo intermedio rappresenta una costellazione di fattori di rischio più specifici e risulta influenzato da fattori ambientali.

3.2 La componente emozionale interagisce con le funzioni neurologiche

Le sensazioni umane e tra queste anche il dolore hanno origine dal sistema percettivo, che a sua volta è fortemente influenzato dalle caratteristiche personali relative sia ad elementi genetici che a quelli biografici e contestuali. La percezione è infatti una funzione propriamente cognitiva in grado di integrare gli stimoli sensoriali con le risposte comportamentali. È stato dimostrato che i carichi psicosociali così come gli stimoli nocivi stessi vengano valutati e interpretati da ciascun soggetto in base allo stato emotivo in cui esso si trova [20]. A sua volta, il dolore modula le funzioni cognitive e il benessere emotivo [21].

Dal punto di vista neurologico la nocicezione si realizza attraverso l'attivazione di molteplici sistemi e reti cerebrali proprie che però si sovrappongono a quelle proprie dei sistemi attraverso i quali si sviluppano le emozioni, la cognizione, le convinzioni e anche le attività relative al sistema nervoso autonomo. Su questa base, non sorprende che i processi cognitivi maladattivi così come i disturbi psicologici e i carichi psicosociali possano aumentare la probabilità di sviluppare dolore orofacciale. Nella pratica clinica infatti, è comune osservare una correlazione tra l'insorgenza del dolore e i "fardelli" sociali, sotto forma di preoccupazioni quotidiane ricorrenti quali ad esempio il carico di lavoro elevato, la pressione temporale, i conflitti e le tensioni finanziarie. Nello stesso modo gli stati di dolore cronico risultano associati ad eventi di vita traumatici quali la perdita di una persona cara, la disoccupazione, la migrazione, la violenza domestica, l'esperienza di ingiustizia, come anche alla mancanza di accesso a risorse di supporto [20]. Ne è un esempio l'osservazione che diversi carichi sociali, avendo impatto sul benessere emotivo, portano a un aumento della segnalazione neurale di quello che è stato definito sistema motorio emotivo. Questo si manifesta nell'aumentata attività dei muscoli orofacciali sotto molteplici forme quali il digrignamento o il serramento dei denti, il mordicchiamento delle labbra o delle guance, la pressione della lingua o anche la masticazione eccessiva delle gomme [22].

È utile infine notare che le registrazioni elettromiografiche (EMG) a lungo termine hanno rivelato che l'attività del muscolo massetere è largamente variabile tra i pazienti che riferiscono sintomi di TMD [23]. Allo stesso modo, i segni e i sintomi del TMD si manifestano in modo sostanzialmente fluttuante [24]. Inoltre, una simile disregolazione dell'attività muscolare masticatoria con relativo insorgere di dolore orofacciale si osserva anche nelle condizioni in cui esiste un'eziologia riconoscibile del disturbo come nel caso di disordini neurologici o a seguito dell'assunzione di farmaci [25, 26].

In sintesi, i dati attuali suggeriscono che l'interazione tra carichi emotivi, strategie di coping individuali, tono muscolare masticatorio e dolore muscoloscheletrico orofacciale sia effettivamente molto complessa e richieda ulteriori studi clinici e possibilmente adeguati modelli sperimentali per essere effettivamente delucidata.

3.3 Il meccanismo di amplificazione del dolore - correlazioni neurofisiologiche

I neuroni sensoriali e le cellule immunitarie condividono una nicchia microambientale comune per il controllo dell'integrità dei tessuti. Il sistema immunitario e quello nervoso percepiscono entrambi deviazioni nell'omeostasi e avviano risposte protettive e, in caso di malfunzionamento, contribuiscono anche congiuntamente alla malattia. Molti tessuti sono riccamente abitati da neuroni sensoriali che rilevano gli stimoli nocivi e gli stessi tessuti sono anche sede di diverse cellule immunitarie che rispondono alle infezioni e alle lesioni. Tale vicinanza fisica permette interazioni locali dirette tra i due, indipendenti dal sistema nervoso centrale (SNC) [27].

In uno studio [28] si dimostra che l'articolazione temporomandibolare (ATM) è frequentemente coinvolta nell'artrite reumatoide con un'alta prevalenza che può portare ad uno stato di dolore cronico. Una volta che la malattia si stabilisce in tale articolazione, la reazione immunitaria antigene-specifica innesca una cascata di eventi neuro-immuni che provocano la sensibilizzazione del sistema nervoso centrale. Nello studio si utilizzano modelli sperimentali che valutano la cronicità dell'ipernocicezione dell'artrite indotta dall'albumina nell'ATM. In queste condizioni l'attivazione dei nocicettori nella mialgia orofacciale o nell'artralgia amplifica e perpetua il dolore attraverso l'attivazione di cellule immunitarie che rispondono alle sostanze rilasciate dai terminali dei neuroni sensoriali.

I cambiamenti neuroplastici nelle reti neuronali alla base dell'ipersensibilità ectopica orofacciale coinvolgono il ganglio del trigemino, il subnucleo spinale trigemino caudale e il midollo spinale cervicale superiore. È stato suggerito che nei pazienti con dolore cronico si realizzi una riorganizzazione di alcune reti cerebrali, in particolare di quelle definite del tipo "small-worldness". Queste sono costituite da gruppi di nodi strettamente connessi tra loro, detti "hub" e collegati facilmente da altri gruppi di nodi così che ciascuno possa essere raggiunto in modo parimenti facile da qualunque altro [29]. Per studiare questo aspetto gli autori hanno valutato l'effetto di uno stimolo termico innocuo o doloroso attraverso la risonanza magnetica funzionale in 106 soggetti sani. I risultati hanno suggerito che mentre la stimolazione innocua non modifica sostanzialmente le reti attive in condizioni di riposo, quella dolorosa determina una diminuzione di numero e di dimensione delle reti small-worldness che godono però di maggior efficienza globale e resistenza alla distruzione. Si creerebbe in questo modo un nuovo sistema integrato definito "pain supersystem" le cui caratteristiche determinano le differenze individuali alla sensibilità al dolore,

rispetto alle quali gli autori hanno identificato 5 coorti tra i partecipanti. Gli hubs (cioè i gruppi di nodi della rete) vengono sostanzialmente ridistribuiti. Un numero maggiore di essi viene localizzato in tale "pain supersystem" con una conseguente diminuzione degli hubs che invece collegano reti disparate e non collegate con le regioni interne al "pain supersystem".

Sempre attraverso la risonanza magnetica funzionale altri autori [30] hanno studiato se per i muscoli della masticazione esiste un sistema di controllo centrale paragonabile a quello che per altre attività muscolari, come quelle della mano, distingue il lavoro di forza rispetto a quello di precisione. In particolare, attraverso l'utilizzo di un apposito splint/dispositivo costruito allo scopo hanno invitato volontari sani ad esercitare un morso attraverso i molari o invece attraverso gli incisivi, in entrambi i casi chiedendo di esercitare un morso leggero, intermedio o forte. Durante le prove sono state registrate attraverso la risonanza magnetica funzionale l'attività delle diverse aree cerebrali e attraverso l'elettromiografia l'attivazione dei muscoli coinvolti: massetere sinistro e destro, temporale sinistro e destro. I risultati hanno mostrato una forte correlazione positiva tra i segnali di attivazione dedotti dalla risonanza e l'attività elettromiografica durante il morso molare rispetto a quello degli incisivi, con particolare evidenza nella corteccia somatomotoria primaria e nel cervelletto. Inoltre hanno mostrato una correlazione negativa durante il morso con incisivi rispetto a quello con i molari particolarmente evidente nell'area motoria del circolo rostrale, nel giro frontale superiore e nel nucleo caudato. Questi risultati hanno suggerito che il morso molare consente effettivamente una masticazione potente, infatti l'attività cerebrale di molte aree implicate nella funzione motoria aumentava con l'aumentare dei livelli di forza del morso. Al contrario, il morso con gli incisivi consente un controllo motorio fine. In questo caso, infatti, con ridotti livelli di forza del morso si riscontrava elevata attività delle aree coinvolte nel controllo motorio.

Nella via del dolore maxillo-facciale, i neuroni afferenti primari sono situati nel ganglio trigemino, i cui terminali periferici e centrali sono distribuiti rispettivamente nel viso e nel nucleo trigemino spinale. Molti studi hanno suggerito che il nucleo trigemino spinale caudale svolga un ruolo vitale nella trasmissione e regolazione delle informazioni nocicettive orofacciali [31,32].

In particolare in questo nucleo i neuroni sensitivi risultano attivati da stimoli nocicettivi attraverso l'attivazione reciproca che coinvolge gli astrociti presenti. Questa attivazione si svolgerebbe utilizzando una via biochimica che coinvolge l'attivazione di un enzima, una specifica chinasi (J-NK) e un particolare neurotrasmettitore, l'N-metil-D-aspartato (NMDA) e il suo recettore specifico. Per

valutare il ruolo che questa via avrebbe nell'insorgere del dolore maxillofaciale Lin et al. [31] hanno utilizzato un modello animale nel quale dei ratti ricevevano uno stress ottenuto immobilizzandoli per otto ore al giorno per un numero variabile di giorni, in una gabbia restrainer. Alla fine gli animali sono stati poi studiati determinando, rispetto ai controlli, il peso corporeo, la mobilità e, dal punto di vista molecolare, l'espressione della J-NK e l'attivazione dei recettori dell'NMDA. I risultati hanno indicato che lo stress prolungato causa diminuzione del peso corporeo, modificazione del comportamento e iperalgesia dei masseteri. Questo è risultato associato ad una marcata super espressione di J-NK negli astrociti del nucleo trigeminale caudale. Inoltre la somministrazione intratecale di inibitori della chinasi ha prevenuto l'iperalgesia dei masseteri determinata dallo stress. L'uso di inibitori del recettore NMDA ha alleviato l'iperalgesia del massetere inibendo contemporaneamente la fosforilazione e quindi l'attivazione di J-NK nel nucleo trigeminale caudale. Questi dati confermerebbero l'esistenza di specifiche vie biochimiche interconnesse che coinvolgono gli astrociti nell'attivazione dei neuroni sensitivi coinvolti nel dolore orofacciale [31].

Un altro studio sperimentale condotto su ratti [33] ha valutato l'irradiazione degli stimoli propriocettivi provenienti dai fusi muscolari dei muscoli occlusori della mandibola. Allo scopo è stato utilizzato un tracciante anterogrado nella parte estrema rostrale della corteccia somato-sensoriale secondaria, analizzando poi i profili di distribuzione ottenuta negli assoni terminali. Questi sono stati trovati con una predominanza ipsilaterale: in particolare sono stati osservati in diverse parti della stessa corteccia, ma anche nei gangli della base quale il putamen caudato, nella parte centrale del nucleo acumbens, in quella laterale del globus pallidus, nonché nel nucleo subtalamico e nella sostanza nigra, tanto nella parte compatta che reticolata. Ne sono stati trovati però anche in specifiche parti della amigdala e del talamo, indicando che le informazioni propriocettive che provengono dalla muscolatura occlusiva attraverso la corteccia somato-sensoriale secondaria sono trasmesse anche alle aree limbiche e emozionali oltre che alle regioni senso-motorie.

Secondo il modello biopsicosociale dei TMDs lo stress e fattori psicosociali sono appunto determinanti in questi disturbi. Le ricerche [34, 35] sull'influenza dello stress psicologico sulle regioni orali e maxillofacciali hanno dimostrato che esso può aggravare la comparsa e lo sviluppo della parodontite, ritardare la guarigione delle malattie della mucosa orale e aumentare la tensione dei muscoli masticatori. Il ruolo di questi fattori nell'eziologia complessa del dolore orofacciale cronico è tipicamente studiato attraverso l'osservazione clinica e la raccolta di questionari che pongono particolare attenzione allo stile di vita e al possibile coinvolgimento del sistema nervoso autonomo.

Si sono presi in studio [36] 71 pazienti con diagnosi di TMD primario, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, che non avessero diagnosi di significativi disturbi psicologici o che facessero uso di farmaci psicotropi. I pazienti sono stati ulteriormente suddivisi rispetto alla presenza o all'assenza di dolore muscolare e/o articolare. Questi pazienti sono risultati per il 30% sofferenti di dolore articolare, sempre per il 30% sofferenti per dolore sia muscolare che articolare, per il 25% sofferenti di dolore muscolare solo, e per il 15% privi di dolore. Non sono emerse significative differenze di sesso, età o durata dei sintomi. I risultati hanno messo in evidenza che 4 variabili sono invece associate con disordini autonomici, in particolare intolleranza ortostatica nelle femmine e disfunzioni vescicali nei maschi: età, sesso, depressione e dolore. Il dolore risultava più specificatamente associato con disfunzioni secreto-motorie e vescicali. Le situazioni di tipo depressivo sono risultate associate con maggiore frequenza a disfunzioni gastrointestinali.

Questo studio confermerebbe la prospettiva biopsicosociale secondo la quale le disfunzioni autonome condiziano il dolore associato a TMDs.

MODELLO	MECCANISMO ED EFFETTI SUL DOLORE CRONICO	REFERENZA
Euristico di influenze causali	Multipli fattori di rischio (genetici, ambientali, comportamentali, psicologici)	17 - 19
Psicosociale	Effetto delle emozioni sul dolore e del dolore sulle emozioni	20, 21
Sistema motorio emotivo	Effetto delle emozioni sull'attività muscolare	22 – 24
Interazioni neuroendocrina e autonoma	Effetti dell'infiammazione su neuroni sensoriali	27, 28

Regolazioni delle reti cerebrali centrali	Creazione del «pain supersystem» ed effetto sui sistemi del controllo motorio	29 -33
Biopsicosociale	Effetto del distress psicologico in regioni oro-facciali	34 - 36

Tabella 2: sinossi dei risultati (suddivisione per modello interpretativo e meccanismo ed effetto del sintomo).

4. CONCLUSIONI

Le basi biologiche del dolore cronico hanno identificato da tempo un ampio numero di geni coinvolti nel suo insorgere e nella sua regolazione, tra questi molti specifici recettori dei neurotrasmettitori così come geni regolatori delle vie biochimiche di rilevanza nel metabolismo neuronale. Come indicato nella figura 1, questi elementi sono presenti anche nelle sindromi di dolore orofacciale che ho considerato in questa tesi, ma non sembrano particolarmente utili nel coglierne gli aspetti che le caratterizzano rispetto alle altre. Io mi sono concentrata sulle condizioni sostanzialmente idiopatiche e quindi non secondarie ad alti stadi patologici già definiti. Nelle sindromi di dolore orofacciale idiopatiche le condizioni emozionali e socioambientali sono risultate le più idonee a spiegarne l'insorgenza e lo sviluppo. Come riassunto nella tabella 2, le condizioni di stress negativo emozionale-psicologico si dimostrano effettivamente capaci di modulare il dolore e di influenzare i circuiti cerebrali centrali nella loro organizzazione, a partire dall'attività dei neuroni sensoriali fino alle risposte di tipo muscolare. Questo giustifica l'affermarsi di modelli interpretativi di questi disordini che riconoscono un vero e proprio sistema motorio emotivo soggetto a influenze sia centrali che endocrine o autonome. L'integrarsi di questi modelli ha condotto all'approccio biopsicosociale a questi pazienti che risulta attualmente il più promettente. Le conseguenze in un percorso terapeutico porteranno quindi ad un approccio multimodale nel quale, al fianco di un possibile supporto farmacologico, prevarranno il focus e l'attenzione all'educazione, alla sfera psicoemotiva e all'ottimizzazione dei carichi.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Dworkin SF. Temporomandibular disorder (TMD) pain-related disability found related to depression, nonspecific physical symptoms, and pain duration at 3 international sites. *J Evid Based Dent Pract* 2011;11(3):143–4.
2. Cole H.A., Carlson C.R.. Mind-Body considerations in Orofacial Pain. *Dent Clin North Am* 2018; 62(4):683-694.
3. Bueno, C.H., Pereira, D.D., Pattussi, M.P., Grossi, P.K., Grossi, M.L., 2018. Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: a systematic review and meta-analysis. *J. Oral Rehabil.* 45, 720–729.
4. International Classification of Orofacial Pain, 2020. 1st edition (ICOP). *Cephalalgia* 40 (2), 129–221.
5. Mejare IA, Axelsson S, Davidson T, et al. Diagnosis of the condition of the dental pulp: a systematic review. *Int Endod J* 2012; 45: 597–613.
6. Hasan S. Desquamative gingivitis – a clinical sign in mucous membrane pemphigoid: report of a case and review of literature. *J Pharm Bioallied Sci* 2014; 6: 122–126.
7. Abdalla-Aslan R, Benoliel R, Sharav Y, et al. Characterization of pain originating from oral mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 121: 255–261.
8. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, 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.
9. Truini A, Prosperini L, Calistri V, et al. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86: 2094–2099.
10. Renton T and Yilmaz Z. Profiling of patients presenting with posttraumatic neuropathy of the trigeminal nerve. *J Orofac Pain* 2011; 25: 333–344.
11. Ghurye S., McMillan R. Orofacial pain—An update on diagnosis and management. *Br. Dent. J.* 2017, 223, 639–647.
12. Klasser G. D., Manfredini D., Goulet J. P., De Laat A. (2018). Oro-facial pain and temporomandibular disorders classification systems: a critical appraisal and future directions. *J. Oral Rehabil.* 45, 258–268. 10.1111/joor.12590.

13. Iwata K., Sessle B.J. The evolution of neuroscience as a research field relevant to dentistry. *J. Dent. Res.* 2019, 98, 1407–1417.
14. Seesle B.J. Chronic orofacial pain: Models, mechanisms, and genetic and related environmental influences. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:7112.
15. Crandall J.A. An introduction to orofacial pain. *Dent Clin North Am.* 2018;62(4):511–523.
16. Ettlin D. A., Napimoga M. H., Meira e Cruz M., Clemente-Napimoga J. T. (2021). Orofacial musculoskeletal pain: an evidence-based bio-psycho-social matrix model. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 128 12–20.
17. Maixner, W., Diatchenko, L., Dubner, R., Fillingim, R.B., Greenspan, J.D., Knott, C., Ohrbach, R., Weir, B., Slade, G.D., 2011. Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study—the OPPERA study. *J. Pain* 12.
18. Fillingim, R.B., Ohrbach, R., Greenspan, J.D., Knott, C., Diatchenko, L., Dubner, R., Bair, E., Baraian, C., Mack, N., Slade, G.D., Maixner, W., 2013. Psychological factors associated with development of TMD: the OPPERA prospective cohort study. *J. Pain* 14, T75–90.
19. Slade, G.D., Ohrbach, R., Greenspan, J.D., Fillingim, R.B., Bair, E., Sanders, A.E., Dubner, R., Diatchenko, L., Meloto, C.B., Smith, S., Maixner, W., 2016. Painful temporomandibular disorder: decade of discovery from OPPERA studies. *J. Dent. Res.* 95, 1084–1092.
20. Jinich-Diamant A., Garland E., Baumgartner J., et al. Neurophysiological mechanisms supporting mindfulness meditation-based pain relief: an updated review. *Current Pain and Headache Reports.* 2020;24(10):p. 56.
21. Bhalang, K., Steiger, B., Lukic, N., Zumbunn Wojczyńska, A., Hovijitra, R.S., Ettlin, D.A., 2020. The pain-to-well-being relationship in patients experiencing chronic orofacial pain. *Front. Neurol.* 11
22. Holstege, G., 1992. The emotional motor system. *Eur. J. Morphol.* 30, 67–79.
23. Lavigne, G.J., Guitard, F., Rompré, P.H., Montplaisir, J.Y., 2001. Variability in sleep bruxism activity over time. *J. Sleep Res.* 10, 237–244.
24. Magnusson, T., Egermarki, I., Carlsson, G.E., 2005. A prospective investigation over two decades on signs and symptoms of temporomandibular disorders and associated variables. A final summary. *Acta Odontol. Scand.* 63, 99–109.
25. Baat, Cde, Verhoeff, M., Ahlberg, J., Manfredini, D., Winocur, E., Zweers, P., Rozema, F., Vissink, A., Lobbezoo, F., 2021. Medications and addictive substances potentially inducing or attenuating sleep bruxism and/or awake bruxism. *J. Oral Rehabil.* 48, 343–354.

26. Sude, A., Matsumoto, J., Kaimal, S., Petersen, A., Nixdorf, D.R., 2021. Temporomandibular disorder-related characteristics and treatment outcomes in oromandibular dystonia patients in two different clinical settings: a cross-sectional study. *J. Oral Rehabil.* 48, 542–550.
27. Jain, A., Hakim, S., Woolf, C.J., 2020. Unraveling the plastic peripheral neuroimmune interactome. *J.I.* 204, 257–263.
28. Bonfante, R., Napimoga, M.H., Macedo, C.G., Abdalla, H.B., Pieroni, V., Clemente- Napimoga, J.T., 2018. The P2X7 receptor, cathepsin S and fractalkine in the trigeminal subnucleus caudalis signal persistent hypernociception in temporomandibular rat joints. *Neuroscience* 391, 120–130.
29. Zheng, W., Woo, C.-W., Yao, Z., Goldstein, P., Atlas, L.Y., Roy, M., Schmidt, L., Krishnan, A., Jepma, M., Hu, B., Wager, T.D., 2020. Pain-evoked reorganization in functional brain networks. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 30, 2804–2822.
30. Yoshizawa, H., Miyamoto, J.J., Hanakawa, T., Shitara, H., Honda, M., Moriyama, K., 2019. Reciprocal cortical activation patterns during incisal and molar biting correlated with bite force levels: an fMRI study. *Sci. Rep.* 9, 8419.
31. Lin, W., Zhao, Y., Cheng, B., Zhao, H., Miao, L., Li, Q., Chen, Y., Zhang, M., 2019. NMDAR and JNK activation in the spinal trigeminal nucleus caudalis contributes to masseter hyperalgesia induced by stress. *Front. Cell. Neurosci.* 13, 1445.
32. Shinoda, M., Kubo, A., Hayashi, Y., Iwata, K., 2019. Peripheral and central mechanisms of persistent orofacial pain. *Front. Neurosci.* 13, 7947.
33. Tsutsumi, Y., Tachibana, Y., Sato, F., Furuta, T., Ohara, H., Tomita, A., Fujita, M., Moritani, M., Yoshida, A., 2018. Cortical and subcortical projections from granular insular cortex receiving orofacial proprioception. *Neuroscience* 388, 317–329.
34. Zhao, Y.-J., Liu, Y., Li, Q., Zhao, Y.-H., Wang, J., Zhang, M., et al. (2015). Involvement of trigeminal astrocyte activation in masseter hyperalgesia under stress. *Physiol. Behav.* 142, 57–65.
35. Song KW, Kim ME. Sleep quality of patients with temporomandibular disorders: relationship to clinical and psychological characteristics. *J Oral Med Pain.* 2015;40(4):155–162.
36. Jeong, K.H., Kim, M.E., Kim, H.K., 2021. Temporomandibular disorders and autonomic dysfunction: exploring the possible link between the two using a questionnaire survey. *Cranio: J. Craniomandibular Pract.* 1–11.