



Università degli Studi di Sassari

Scuola di Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche

XXVI ciclo

Direttore: Prof.ssa Franca Deriu

Odontostomatologia Preventiva

Referente: Prof.ssa Egle Patrizia Milia

Diagnosi e Terapia dei Dolori **Cranio-Cervico-Facciali**

Tutor: Prof. Giacomo Chessa

Candidata: Dott.ssa Daniela Capodacqua

Ai miei genitori, Maria e
Nicola, dai quali ho imparato
l'amore e la comprensione verso il
prossimo.

La terapia neurale è una metodica di trattamento del dolore cronico che consiste nell'iniezione di anestetici locali, in particolare procaina, nei gangli autonomi, nei nervi periferici, nelle cicatrici, nei tessuti e nei punti grilletto.

La procaina inizialmente utilizzata come anestetico locale ha evidenziato, già dal 1920 con Leriche ed in seguito con gli studi di Huneke, che le proprietà di questa sostanza non erano limitate al puro effetto anestetico ma, grazie ai suoi cataboliti, l'acido paraaminobenzoico e il dietilaminoetanolo, prodotti in situ da una pseudocoliesterasi aspecifica presente in tutti i tessuti, ha effetti:

1) **sui vasi sanguigni:** a) effetto simpatico litico b) vaso dilatatore diretto (dietil amino-etanolo) c) effetto impermeabilizzante sui capillari (PABA) .

2) **sul potenziale di membrana:** stabilizzazione di membrana, non solo della cellula nervosa ma di tutte le cellule dell'organismo, quindi anche dei mastociti (impedimento alla liberazione di istamina).

Nel nostro studio, sono stati trattati dei pazienti che presentavano cefalee tensive, sindromi mio-fasciali, coinvolgenti il tratto cranio-cervicale, emicranie senza aura, algie dei muscoli masticatori da patologie dell'articolazione temporo-mandibolare. La patologia di questi pazienti è stata diagnosticata dal centro Cefalee dell'Università di Sassari, dall'U.O. di Neurologia e Stroke Unit di Nuoro dove viene anche effettuato il controllo sul decorso della sintomatologia dopo le infiltrazioni, da noi effettuate, con scadenze trimestrali. Altri pazienti, invece, con problematiche dell'ATM (diagnosticate secondo il protocollo dell' European Academy of Cranio-Mandibolar Disorders), vengono direttamente seguiti dal nostro centro. I pazienti sono stati monitorati e seguiti durante la terapia, attraverso EMG, stabilometria e la compilazione di un diario del dolore.

Neural therapy is a methodical for chronic pain that consists in the injection of local anaesthetics, in particular procain, in the independent ganglia, the peripheral nerves, and in the trigger points.

Procaina, initially used as local anaesthetic, has, already from 1920 with Leriche and later with the studies of Huneke(1925), evidenced the property as anaesthetic but, thanks to its catabolitis, benzoic acid and dietilethanole, has other effects on:

1) on blood vases: a) symphatic effect b) expansion vase c) waterproofing effect on the capillaries that is not only evidenced in capillary, from which happens diapedesis of redcells, but also in the venous part of the capillary system from which happens the diapedesi of leukocitis.

2) on cellular membrane: membrane stabilization, not only of the nervous cell but of all the cells of the organism, therefore also of mastociti (the impediment to the liberation of istamina).

In our study, several patients have been treated for cefalea muscle-tensive, syndromes myo-fascial, wich involved cervical skull, headaches without aura, pain of masticatory muscles from TMJ syndrome.

These pathologies have been diagnosed in the Cefalee center of Sassari University.

Patients have been followed during therapy, through EMG, stabilometry and with a diary of pain.

It's possible to state that patients respond quickly and better tolerate treatment by local infiltration for the least number of side effects, for the rapidity in the response and the lower number of doses.

Indice

1. Introduzione.....	5
2. Neuralterapia	77
3. Scopo della ricerca.....	98
4. Materiali e Metodi.....	103
5. Risultati e Discussione.....	111
6. Conclusioni.....	115
7. Bibliografia.....	116

1. Introduzione

Il dolore è uno dei principali motivi per cui il paziente ricerca le cure del medico e rappresenta per quest'ultimo una sfida diagnostica e terapeutica.

I pazienti con sintomatologia dolorosa del distretto cranio-faciale possono essere di pertinenza polispecialistica. E' quindi essenziale per lo specialista che tratta tali algie la conoscenza approfondita della patologia cranio-cervico-faciale, per formulare una corretta diagnosi e proporre un'adeguata terapia.

La parola dolore deriva dal latino *dolor*, che indicava l'effetto del dolore e quindi una sensazione corporea dovuta all'effetto di un male fisico, come ad esempio il mal di denti o la cefalea.

Secondo la definizione della IASP (International Association for the Study of Pain - 1986): "Il dolore è un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale".

Il dolore infatti non può essere descritto meramente come un fenomeno sensoriale, bensì deve essere visto come un insieme formato da due componenti:

- una parte percettiva (la nocicezione) che costituisce la modalità sensoriale e che permette la ricezione ed il trasporto al sistema nervoso centrale di stimoli potenzialmente lesivi per l'organismo;
- di una parte esperienziale (quindi del tutto privata, la vera e propria esperienza del dolore) che è lo stato psichico collegato alla percezione di una sensazione spiacevole.

L'esperienza del dolore è quindi determinata dalla dimensione affettiva e cognitiva, dalle esperienze passate, dalla struttura psichica e da fattori socio-culturali, è un sintomo fisiologico, in quanto è un sistema di difesa vitale/esistenziale e rappresenta un segnale d'allarme per una lesione tissutale.

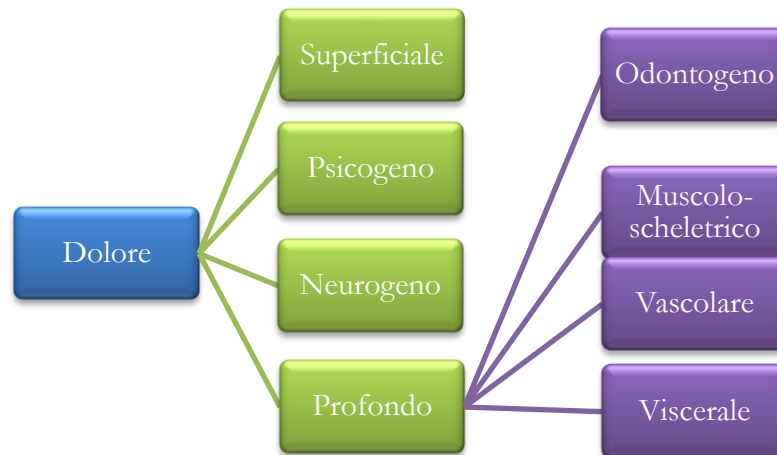
Il dolore diventa patologico quando si auto-mantiene, perde il significato iniziale e diventa a sua volta una malattia (sindrome dolorosa) ¹.

1.1. Il dolore

Il dolore può essere principalmente distinto in : dolore acuto e dolore cronico.

Dolore acuto: è associato a una causa definita, ha un decorso caratteristico e scompare dopo guarigione della zona affetta. Ha un significato biologico di allarme o di difesa, è auto limitante e non costituisce in genere un problema diagnostico. Risponde in genere alla terapia e se non correttamente trattato si può trasformare in dolore cronico. Il dolore acuto si presenta come un sintomo di malattia.

Dolore cronico: il dolore che perdura più di sei mesi viene considerato cronico; non ha scopo biologico, non è auto-limitante e le terapie efficaci per il dolore acuto non lo sono in genere per il dolore cronico, anzi a volte sono controindicate. Può essere considerato una forma patologica.



Schema 1 Dolore Oro-facciale

Quando il dolore è conseguenza di stimoli nocivi a strutture che innervano l'area affetta, si parla di dolore somatico; stimoli quali pressione, caldo o freddo, chimici ecc. possono agire sui nocicettori.

Il dolore somatico può essere a sua volta diviso in:

- dolore somatico superficiale che ha come caratteristica principale la localizzazione, ovvero il paziente riesce a localizzare la zona dove questo insorge; esiste una corrispondenza tra il luogo di percezione e la fonte del dolore. Ha caratteristiche improvvise e non è accompagnato da effetti di eccitazione centrale;
- dolore somatico profondo, per contro, insorge da strutture profonde e possiede anche qualità subdole e deprimenti, ed è spesso caratteristico di forme croniche di dolore facciale. Non sempre la zona in cui il dolore viene riferito corrisponde alla sua reale sorgente, possiede effetti eccitatori che possono confondere il medico, perché il paziente può localizzare l'area di

insorgenza in sedi differenti; può essere anche associato a effetti locali autonomi (lacrimazione, edema locale, fastidi oculari e arrossamenti cutanei).

Gli effetti eccitatori centrali sarebbero dovuti alla diffusione della eccitazione, da neuroni che la trasportano a quelli vicini, ed anche a fenomeni di convergenza neuronale. Questi effetti possono manifestarsi in tessuti perfettamente normali e solitamente nelle strutture periferiche innervate dallo stesso nervo che trasmette il dolore primario.

Le manifestazioni secondarie trigeminali si manifestano nelle zone adiacenti al nervo; dal nervo afferente la sensazione dolorosa segue un percorso verticale, conforme alla disposizione somatotopica delle cellule nervose nel nucleo spinale del trigemino, in accordo al concetto della laminazione facciale².

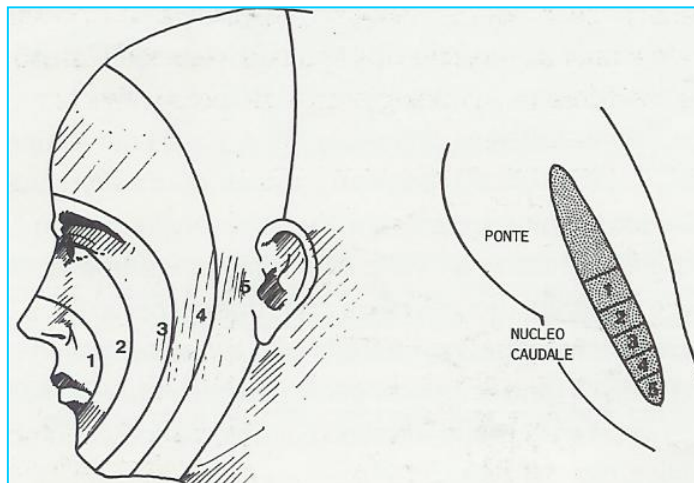


Figura 1 Laminazione facciale

Se vengono coinvolte strutture innervate da un segmento neuronale differente, gli effetti secondari avvengono soprattutto in direzione cefalica: questo sta a significare che un dolore ai muscoli del collo si può proiettare al viso e non

viceversa. A volte l'algia primaria è silenziosa e il paziente avverte dolore riferito che può essere scambiato per la vera sede.

Un altro importante effetto eccitatorio centrale è la creazione di zone di iperalgesia secondaria che possono a volte accompagnare il dolore riferito. Questa iperalgesia secondaria comporta un abbassamento della soglia dolorifica per stimoli meccanici ma non per gli stimoli termici. Vi sono prove sostanziali che alla base di alcune forme di iperalgesia, vi possono essere fenomeni di neurotossicità di smascheramento di input afferenti.

Campbel e Mejer, usando ripetuti stimoli calorici su una mano per mezzo di un raggio laser, notarono che mentre venivano inattivate le fibre C erano sensibilizzate le fibre A-delta, quindi ad un intenso stimolo algico iniziale seguiva un'algia per stimoli meno intensi fino a far comparire impulsi spontanei nella fibra nervosa anche in assenza di stimolo³.

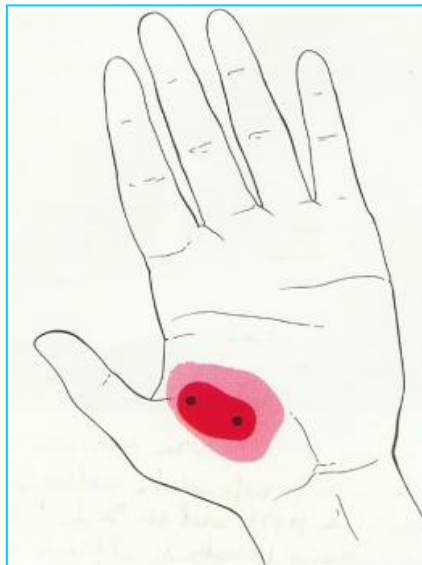
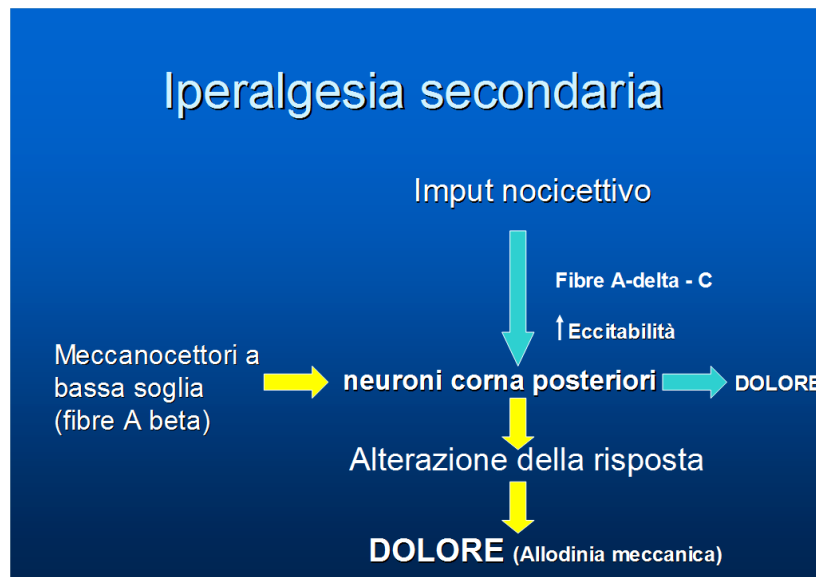


Figura 2 Esperimento di Campbell, Meyer e Lamotte

Gli stimoli meccanici innocui, attivano fibre mieliniche a largo diametro (A beta) che in circostanze normali non evocano sensazioni dolorose. Le sensazioni

dolorose sono condotte da fibre a piccolo diametro (A-delta) scarsamente mielinizzate o non mielinizzate (fibre C).

È stata avanzata come ipotesi, per spiegare iperalgesia secondaria, che l'attività dei neuroni del corno posteriore del midollo potrebbe essere iniziata da un input periferico prolungato e poi essere mantenuta da meccanismi intrinseci del corno posteriore stesso.

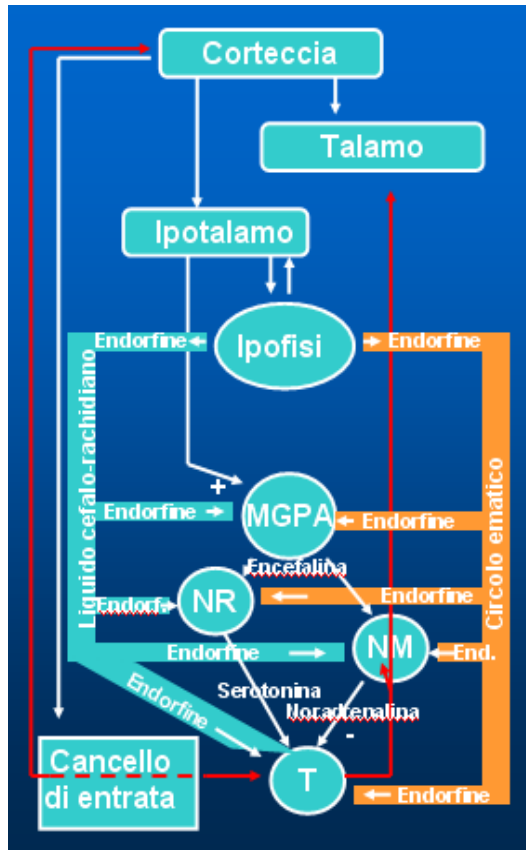


Schema 2 Iperalgesia secondaria

1.2. Sistema endogeno di soppressione del dolore

Nell'individuo esistono centri situati a vari livelli del SNC, i quali, se stimolati, creano analgesia mentre se rimangono in attività fisiologica normale mantengono il soggetto in situazione di difesa contro gli stimoli dolorifici.

Ansia ed ipereccitabilità possono modificare tale equilibrio, determinando l'insorgenza delle sindromi dolorose, anche senza input periferici adeguati.



Schema 3 Teoria cancello di entrata

Nel mesencefalo, la Materia Grigia Periacqueduttale (MGPA), se stimolata produce sollievo dal dolore cronico. Essa invia fibre al nucleo reticolare magnocellulare (NM). Questo nucleo è una stazione di transito verso l'alto delle vie del dolore. Il NM utilizza, come neurotrasmettitore, una proteina tipo noradrenalina.

Mentre MGPA agisce tramite l'encefalina che è una sostanza morfino-simile.

L'ipofisi a sua volta, se stimolata dall'ipotalamo, dal sistema limbico e dalla corteccia, è in grado di liberare endorfine.

Le encefaline come le endorfine hanno sì un'azione forte, ma di breve durata, in quanto vengono subito degradate da un'enzima (carboxilpeptidasi A).

Le endorfine agirebbero a livello del cancello di entrata bloccando il rilascio di sostanza P, mediatore rilasciato dalle fibre a piccolo calibro.

La P fenilalanina contrasta l'azione della carboxilpeptidasi A e quindi è dotata di un forte potere analgesico.

I neurotrasmettitori eccitatori sono: aminoacidi eccitatori, tachichinine, calcitonine gene related peptide(CGRP).

L'inibizione delle sinapsi spinale è un fenomeno fisiologico messo in atto attraverso l'inibizione discendente di origine corticale volontaria (fachiro), sottocorticale attraverso l'attivazione delle vie endorfiniche (encefaline, dinorfina e beta-endorfina) sia sulle vie inibitorie adrenergiche e serotoninergiche presenti nel talamo e nel mesencefalo, come pure attraverso i meccanismi inibitori indotti a livello metamero per mezzo di stimoli condotti sia dalle fibre A beta (gate control) che attraverso le fibre A delta (counter irritation: dolore scaccia dolore).

Un altro meccanismo inibitorio della trasmissione del dolore, a livello della sinapsi spinale, è costituito dalla stimolazione dei cordoni posteriori (spinal cord stimulation SCS). È provato che la SCS non ha nessun effetto sul dolore nocicettivo acuto, ed è efficace solo per breve tempo nel dolore neuropatico cronico, ma per la sua azione vasodilatatoria è efficace nei dolori ischemici.

1.3. Meccanismi patogenetici delle sindromi dolorose croniche

Un insulto periferico potrebbe provocare un'alterazione del sistema nervoso centrale, tale che, segnali provenienti da meccano-recettori a bassa soglia potrebbero essere interpretati come se giungessero dai nocicettori.

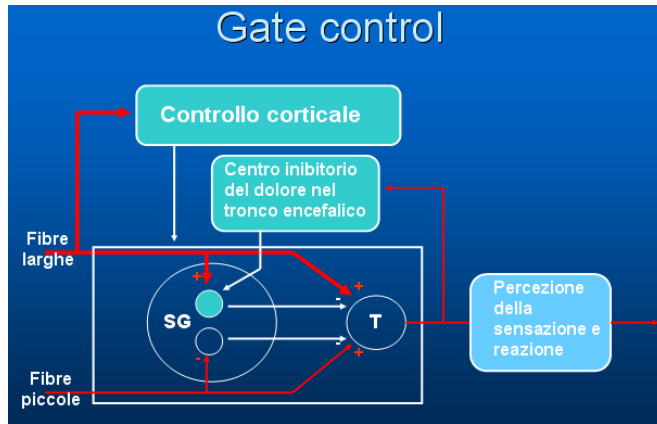
La causa di questo smascheramento potrebbe essere dovuta ad un'aumentata depolarizzazione a livello del corno dorsale per i recettori del glutammato e dell'aspartato (sono aminoacidi eccitatori). La loro azione è facilitata dal rilascio di neuropeptidi quali: sostanza P, Dinorfina e CGRP (Calcitonine-gene-related-protein).

Si è visto che nei pazienti con dolori cronici vi è carenza di triptofano. Sono in corso ricerche su pazienti portatori di dolore cronico, ai quali sono stati somministrati i due amminoacidi, triptofano e fenilalanina, sia per via sanguigna sia nel liquido cefalorachidiano, per stimolare i recettori oppiacei situati a vari livelli nel SNC ⁴.

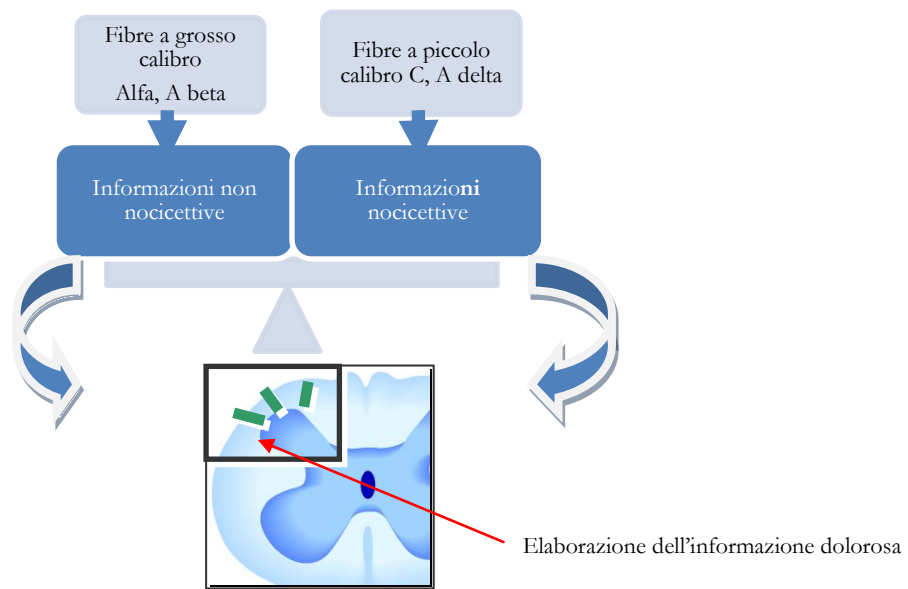
Le endorfine agirebbero a livello del cancello di entrata bloccando il rilascio di sostanza P che è il mediatore prodotto dalle fibre a piccolo calibro³.

1.4. Teoria del cancello (Melzac)

La prima formulazione della teoria del controllo di entrata del dolore risale al 1965⁵.



Schema 4 Gate control



Schema 5 Elaborazione dell'informazione dolorosa

Gli stimoli nocivi generano degli impulsi che arrivano al centro mediante fibre A delta a largo diametro e fibre C a piccolo diametro.

Le fibre A arrivano prima per la loro maggior velocità di conduzione. Gli stimoli giungono alla sostanza gelatinosa del Rolando o nel sottonucleo caudale della radice discendente del trigemino.

Entrambe le fibre hanno un effetto eccitatorio nelle cellule T delle corna posteriori, ma hanno un'azione opposta sulla sostanza gelatinosa che ha un esclusivo effetto inibitorio pre o post sinaptico nella trasmissione dell'impulso verso le cellule T; l'impulso che giunge in ritardo stimola la sostanza gelatinosa ad aprire il cancello d'entrata.

Si comprende quindi che tutte le azioni tendenti ad eccitare le fibre grosse come caldo, freddo, il grattamento delle zone dolenti, la TENS e la stessa agopuntura siano manovre antidolorifiche.

D'altra parte qualsiasi situazione in cui l'attività delle fibre a piccolo diametro è accentuata nell'area che viene stimolata, per esempio in caso di iperemie o infiammazioni, si può avere dolore anche con stimoli a bassa intensità. Le fibre larghe hanno la caratteristica di adattarsi velocemente allo stimolo doloroso, quindi col perdurare dello stimolo diventa prevalente l'attività delle fibre piccole che hanno la tendenza ad aprire sempre più il cancello⁵. Le fibre di grosso calibro in arrivo si biforcano, una parte va al cancello d'entrata, l'altra senza contrarre sinapsi sale verso i centri superiori attraverso il fascio gracile e cuneato, da qui al talamo e da questo alla corteccia, mentre lo stimolo doloroso non è ancora arrivato alla sostanza gelatinosa. La corteccia a sua volta invia fibre efferenti al cancello d'entrata tramite le vie cortico-talamiche, cortico-spinali, e cortico-reticolo-spinali. Il significato è che la corteccia ha la possibilità di aprire o chiudere il cancello a seconda della situazione emotiva del paziente (fachiro).

1.5. Dolore profondo



Schema 6 Dolore profondo

1.6. Dolore odontogeno

Il dolore odontogeno insorge o dalla polpa dentale, che rappresenta la più frequente causa di dolore oro-faciale, o dal legamento parodontale. Appartiene alla categoria del dolore somatico profondo e quindi, può presentare effetti eccitatori, come il dolore riferito, effetti autonomici, spasmi, punti grilletto nella muscolatura che riceve l'innervazione trigeminale.

Caratteristiche cliniche: viene descritto come pulsante, invalidante, urente. La stimolazione nocicettiva della polpa dentaria scatena un dolore più grave di quello originato dal parodonto. Spesso è difficile per il paziente indicare il dente da cui origina il dolore, che può essere percepito come proveniente da altri denti, dell'arcata controlaterale o dagli antagonisti, ed essere imputato al volto o al collo. Caratteristica basilare del dolore pulpale è la mutevolezza con il passare del tempo, a causa della sua risoluzione o dell'interessamento delle strutture parodontali. La

pressione oclusale esacerba il dolore, quando vi è l'interessamento del legamento parodontale, si ha la sensazione di allungamento dell'elemento dentale. Il dolore parodontale può essere localizzato facilmente quando viene applicata una pressione, questo perché ad un dolore pulpale profondo si associa un dolore parodontale superficiale, quindi localizzato.

Diagnosi differenziale: Può essere confusa con sintomi di differente origine quali: sinusite, dolore da eccitazione di una zona grilletto, cefalee vascolari, neuropatie, nevralgia trigeminale, odontalgia atipica, neuriti o anche il dolore di origine miocardica. La mancanza di cause dentali oltre alla mancata risposta al blocco anestetico deve far pensare alla possibilità di dolore di altra etiologia.

1.7. Sinusite

Con il termine sinusite si intende un processo infiammatorio acuto o cronico che colpisce un seno paranasale.

Nelle forme acute vi è l'interessamento contemporaneo di più cavità paranasali (pansinusite)

Nelle forme croniche l'interessamento è prevalentemente monosinusale, e a differenza della sinusite acuta, quella cronica raramente provoca dolore facciale o dentario, tranne che nelle esacerbazioni.

In caso di sinusite odontogena, il processo, a netto carattere suppurativo, resta generalmente limitato al seno mascellare, ma è possibile, anche, un'estensione all'orbita omolaterale.

Nella maggior parte dei casi, sono interessati più di un seno, e tra questi il seno mascellare è quello più frequentemente chiamato in causa.

L'origine può essere dovuta a diversi fattori quali: origine traumatica – ematica, odontogena, nasale, allergica, in seguito ad osteomieliti del mascellare.

Caratteristiche cliniche: causa un dolore non pulsante continuo a livello dei denti posteriori, dell'arcata superiore e dell'emiviso interessato, può esservi anche senso

di pienezza del seno interessato, dolore auricolare, cefalea frontale, febbre, congestione nasale, rinorrea, ed aggravamento del dolore frontale e dentario quando si abbassa il capo. Contrariamente a quanto si pensa, il dolore non insorge dalla mucosa del seno ma da quella nasale. L'apertura del seno mascellare nel meato nasale medio è l'area di maggior sensibilità. Poiché questo dolore ha le caratteristiche del dolore somatico profondo, Bell è dell'opinione che la sindrome clinica ritenuta di origine sinusale sia in realtà un dolore riferito di origine primaria dalla mucosa nasale⁶.

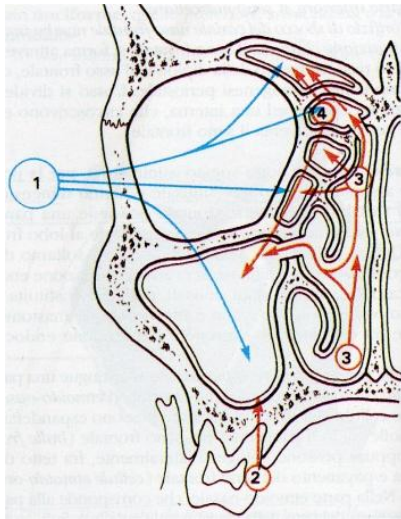
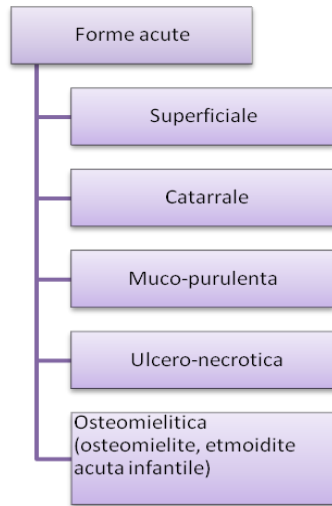


Figura 3 Diverse forme di Sinusite

Diagnosi differenziale: il dolore deve essere differenziato da quello dentale, dal dolore riferito da una zona grilletto e da quello di origine temporo mandibolare. La diagnosi viene confermata dai reperti radiologici di flogosi, o dall'eliminazione del dolore dopo uso di spray anestetico nella narice.



Schema 7 Classificazione delle sinusiti

1.8. Dolore intracranico

Una patologia intracranica può essere causa di dolore oro-faciale per trazione su strutture sensibili del cervello (neoplasie cerebrali, aneurismi, edema, emorragie, o ematomi).

Sindromi specifiche del sistema nervoso centrale, come ad esempio le meningiti, sono più raramente causa di dolore oro-faciale.

Caratteristiche cliniche: il dolore originatosi da una lesione espansiva, come da un edema o una neoplasia, si presenta sordo, pulsante e di norma è progressivo, spesso è associato a segni o sintomi neurologici quali vertigini e alterazioni sensoriali.

La compressione dei nervi cranici può provocare dolore acuto o parossistico.

La comparsa di cefalea o il cambiamento di cefalee croniche in un paziente di età superiore ai 40 anni comporta la necessità di indagini neuroradiologiche per escludere una patologia intracranica.

Il consulto con un neurologo viene consigliato quando un dolore cranio-faciale cronico si accompagna a segni e sintomi di deficit neurologici.

Cenni anatomici e biomeccanici dell'articolazione temporo-mandibolare

L'articolazione temporo-mandibolare rappresenta l'articolazione tra la mandibola e l'osso temporale.

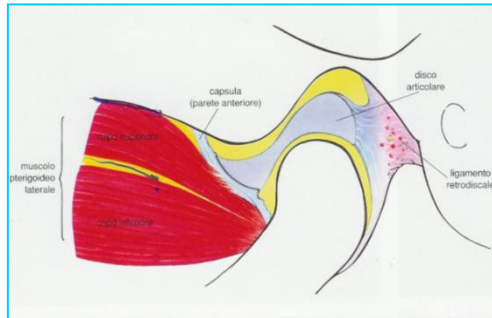


Figura 4 ATM

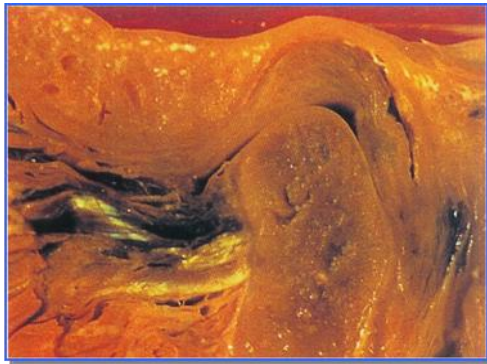


Figura 5 ATM

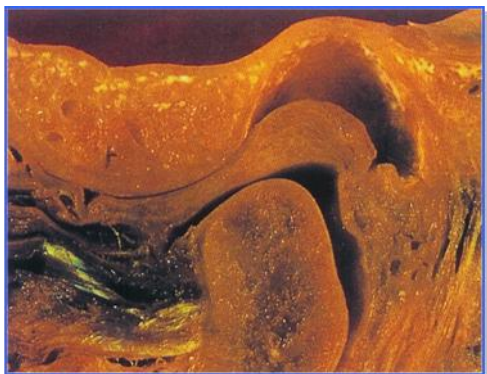


Figura 6 ATM

Le componenti ossee dell'articolazione sono separate da una struttura composta dal connettivo denso (disco articolare).

Come qualsiasi altra articolazione mobile, i limiti e l'integrità sono mantenuti dai legamenti, costituiti da fibre collagene di lunghezza specifiche.

Come in altri casi, i legamenti non partecipano attivamente alla funzione dell'articolazione, ma agiscono come guide nella limitazione di alcuni movimenti (movimenti limite) e ne consentono altri (movimenti funzionali). Se l'articolazione si muove in maniera consistente contro la distensione dei legamenti, la lunghezza di questi risulta alterata.

I legamenti hanno scarse capacità tensili, e dopo una certa trazione spesso vanno incontro ad allungamenti che possono creare alterazioni della biomeccanica dell'articolazione e produrre quindi condizioni patologiche.

L'ATM è un'articolazione ginglimoartoidale. La stessa articolazione e i movimenti complessi possono essere suddivisi in due componenti: il disco articolare adeso per mezzo dei legamenti collaterali mediale e laterale al condilo attua il movimento di rotazione; mentre la componente superiore (disco-condiloglenuoideo) compie un movimento di traslazione.

I legamenti condilo-discalari consentono la rotazione del disco sulla superficie del condilo in direzione anteriore e posteriore, limitandone contemporaneamente i movimenti laterali e mediali. Anche l'escursione antero-posteriore del disco viene limitata dai legamenti. La lamina inferiore retro-discalare limita la rotazione anteriore del disco sul condilo, mentre il legamento capsulare limita la rotazione posteriore del disco.

La morfologia del disco articolare è estremamente importante. È più sottile nella parte centrale, più spesso nella zona anteriore e raggiunge il massimo dello spessore nel bordo posteriore. Il condilo si articola nella zona intermedia del disco e viene tenuto in posizione da una pressione costante interarticolare fornita dai muscoli elevatori (massetere, temporale e pterigoideo mediale). Sebbene la pressione tra condilo, disco e fossa possano variare in base all'attività dei muscoli

elevatori, una certa quantità di pressione viene mantenuta per prevenire la separazione delle superfici articolari.

Se viene perso il contatto tra le superfici articolari si verifica una dislocazione⁷.

Dietro il disco ci sono i tessuti retrodiscali altamente innervati e vascolarizzati. Davanti al complesso disco-condilo si inseriscono i muscoli pterigoidei esterni, capo superiore ed inferiore. Il muscolo pterigoideo inferiore si inserisce nel collo del condilo nella fossetta pterigoidea, mentre il capo superiore si inserisce sia a livello del collo condilare che nel menisco articolare. Sebbene il muscolo pterigoideo laterale inferiore si attivi con i muscoli depressori della mandibola, quello superiore è attivo con gli elevatori^{8,9,10}.

Lo pterigoideo supero-laterale sembra essere un muscolo stabilizzante del complesso disco condilare soprattutto nel corso della masticazione unilaterale¹¹.

Quando il complesso disco-condilare compie il movimento di traslazione oltre l'eminanza articolare (apertura della bocca) il disco ruota posteriormente sul condilo.

La superficie superiore dei tessuti retrodiscali è costituita da tessuto connettivo lasso e da fibre di elastina, che consentono al complesso disco condilo di traslare in avanti. Durante questo movimento si crea in questo distretto, una pressione negativa dovuta all'attrazione delle fibre collagene ed elastiche dei vasi sanguigni che determina un aumento dell'irrorazione del tessuto retrodiscale, si crea cioè un effetto pompa con aumento alternato a diminuzione della pressione, che sembra essere utile all'omeostasi ossea del condilo e alla produzione del liquido sinoviale^{12,13}.

I legamenti dell'articolazione temporo-mandibolare possono essere suddivisi in:

legamento temporo-mandibolare che si compone di due parti: una profonda più orizzontale (fascio orizzontale) e una superficiale dall'andamento più verticale (fascio obliquo). La porzione orizzontale inibisce la retrusione e la latero-trusione, a protezione della zona bilaminare, impedendo al complesso condilo-disco di

spostarsi posteriormente. La porzione verticale del legamento laterale limita l'apertura della bocca impedendo l'ulteriore rotazione tra condilo e disco e favorendo la traslazione del complesso disco-condilo sull'eminanza articolare della fossa glenoide.

Sono classificati come legamenti accessori, extracapsulari, il legamento stilo-mandibolare e sfeno-mandibolare ^{14,15,16}.

Il legamento stilo-mandibolare si estende dal processo stiloideo dell'osso temporale alla faccia posteriore della mandibola. Il movimento della mandibola, in massima apertura, provoca rilassamento di questo legamento, mentre la chiusura della bocca durante la massima protusione lo tende in modo visibile, questo si verifica in particolar modo quando la mandibola chiude in eccesso, oltre la normale dimensione verticale della mascella. Schmolke¹⁶ ha riportato che il legamento contro laterale si ispessisce durante un movimento limite laterale della mandibola. Il legamento sfeno-mandibolare è una parte della fascia pterigoidea, ma può essere identificato chiaramente come il legamento stilo-mandibolare, il legamento sfeno-mandibolare si rilassa durante l'apertura e si accorcia in chiusura rispetto alla sua normale relazione verticale, si tende in chiusura e si accorcia nella chiusura eccessiva della mandibola^{16,17}. In particolare, l'origine posteriore (posteriore all'asse inter-condilare) di questo legamento, nelle fessure petrotimpaniche e squamo timpaniche, riduce l'iperchiusura mandibolare.

Il legamento sfeno-mandibolare, costituisce il residuo del pericondrio della cartilagine mandibolare (di Meckel) le cui parti terminali per ossificazione, diventeranno la lingula e la spina dello sfenoide.

Ha origine unicamente nella spina dello sfenoide solo in un terzo dei soggetti¹⁷. Nella maggioranza dei soggetti, invece, si inserisce anche nella capsula articolare mediale, nella fessura petrotimpanica o in corrispondenza del legamento anteriore del martello ^{18,19}.

Questo collegamento renderebbe conto dei disturbi uditivi e degli acufeni conseguenti a traumi del legamento. L'iper-estensione del legamento in seguito ai movimenti forzati in apertura della mandibola, genera fenomeni dolorosi corrispondenti (sindrome di Ernest). Viene anche descritto in molti trattati, il legamento malleolo-mandibolare (legamento di Pinto) che passa attraverso la fessura petro-timpanica decorrendo in vicinanza del legamento sfeno-mandibolare.

Il legamento discomalleolare (legamento di Pinto) è stato descritto da Pinto come il collegamento tra il martello e la capsula articolare mediale¹⁸. La presenza di un legamento isolato è tuttavia riscontrabile solo nel 29% delle ATM¹⁹.

Il legamento sfeno-mandibolare, con la sua inserzione nella spina della mandibola, limita il movimento di protrusione e di mediotrusione come pure l'apertura passiva della bocca.

Il legamento stilo-mandibolare è una parte della fascia cervicale profonda e decorre dal processo stiloideo al margine posteriore dell'angolo della mandibola. Una parte del legamento si inserisce sulla mandibola, mentre la maggior parte di esso si inserisce nella fascia del muscolo pterigoideo mediale¹⁹. Quando il legamento stilomandibolare viene stirato nel movimento di apertura della bocca, limita i movimenti di protrusione e mediotrusione^{16,20}. Inoltre esso impedisce l'eccessiva rotazione craniale della mandibola.

Due legamenti collaterali congiungono il disco ai poli mediali e laterale del condilo e limitano il movimento articolare tra condilo e disco alla pura rotazione, seppur con lievissimi movimenti laterali.

Il legamento di Tanaka rappresenta un rinforzo a forma di corda della capsula mediale simile al legamento laterale²¹.

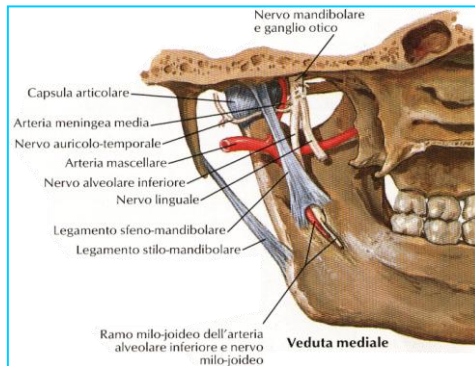


Figura 7 Veduta mediale

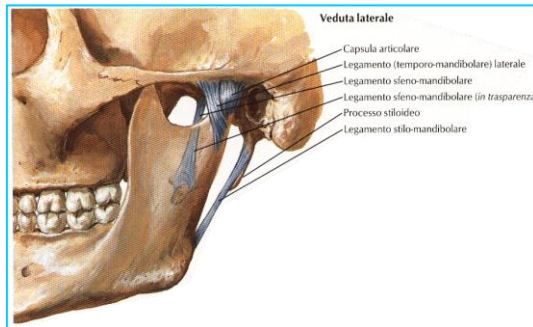


Figura 8 Veduta laterale

1.9. Dolore muscolo scheletrico

Termine generico che si riferisce a un certo numero di problemi clinici che riguardano la muscolatura masticatoria, l'articolazione temporo-mandibolare o entrambe (*American Academy of cranio mandibular Disorders*).

Il dolore muscolo scheletrico è di origine somatica profonda, la cui genesi può essere ricondotta ad un disordine cranio mandibolare, ad una collagenopatia, ad un disordine miofasciale, ad una malattia reumatica, o la conseguenza di una patologia spinale.

L'eziologia è in genere multifattoriale anche se di norma viene indicata come causa determinante il macro o micro-trauma (trauma esterno o interno), tensione emotiva, problemi patologici sistemici (l'artrite reumatoide, quella psoriasica ecc).

Dolore o disfunzioni di vario grado sono i più frequenti sintomi accusati ed hanno un rapporto diretto con la funzione ed il movimento mandibolare. Un aumento del dolore viene in genere provocato dalla palpazione dei muscoli masticatori²². Non è chiaro se l'artropatia sia la causa o la conseguenza del disordine dell'ATM. Spesso i disordini articolari e muscolari coesistono e i loro segni e sintomi spesso sono misconosciuti^{22,23}. Per questo è opportuno stabilire la diagnosi differenziale prima di iniziare il trattamento.

Diagnosi differenziale: Hansson ed altri introdussero parametri ortopedici: end feel and joint-play e dei test di dolore dinamico e statico nell'esame funzionale del sistema stomatognatico²⁴.

Questi criteri resero possibile distinguere tra origine miogena e artrogena del dolore nel sistema stomatognatico, e questa diagnosi preliminare divenne la base del trattamento²².

Naeije ed Hansson, nel 1986, classificarono i pazienti secondo i seguenti criteri^{23,24}.

1. End feel

L'end feel può essere definito come la qualità della resistenza della posizione limite della mandibola. Un'articolazione sana trasmette la sensazione di elasticità alle dita dell'operatore (alla massima apertura), o alle sue mani (nel movimento di lateralità) per mezzo della manipolazione, ed il paziente non avverte il dolore. Quando le strutture articolari sono coinvolte in una disfunzione, la resistenza viene descritta come rigida o limitativa.

2. Joint-play

Il joint-play può essere definito come la traslazione del complesso condilomeniscale: a) l'operatore manipola la mandibola in posizione rilassata verso il basso e in avanti sul tubercolo articolare dell'osso temporale e b) la manipolazione della mandibola si esegue a partire dalla posizione di riposo

articolare seguendo i movimenti limite latero-trusivi a sinistra e a destra. In una articolazione sana questi movimenti sono morbidi e le superfici sono lisce e regolari. Movimenti discontinui indicano che le superfici sono irregolari e in grado variabile di degenerazione²⁵.

3. Dolore dinamico

Si può definire il dolore dinamico come una sensazione di dolore provata durante i movimenti articolari attivi contro una leggera resistenza manuale esercitata dall'operatore durante l'apertura, la chiusura, i movimenti latero-trusivi a destra e a sinistra e la protrusione.

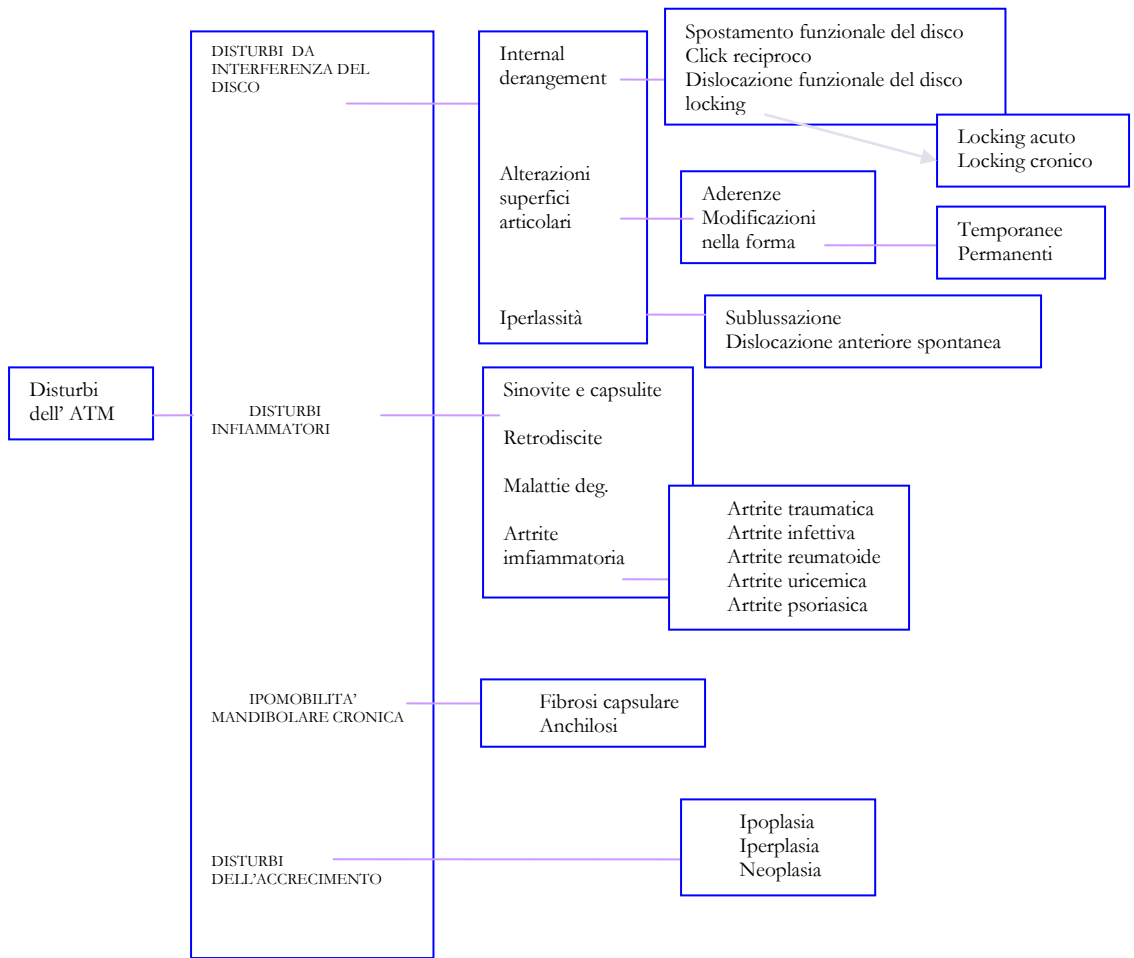
Dal momento che il test coinvolge sia i muscoli che le articolazioni, non si può distinguere l'origine del dolore tra i muscoli e le componenti articolari.

4. Dolore statico

Si può definire dolore statico come un dolore provocato durante i movimenti di apertura, chiusura, laterotrusione sinistra e destra e protrusione, mentre le articolazioni sono mantenute ben ferme da una forza manuale esercitata dalle mani dell'operatore. Dal momento che i muscoli sono pesantemente coinvolti in questa funzione provocata, il dolore che si presenta durante il test è di provenienza muscolare^{25,26}.

1.10. Artropatie dell'ATM

Secondo la classificazione di Okeson¹³ i disturbi dell'ATM vengono suddivisi in:



Schema 8 Disturbi dell'ATM

In un primo gruppo trovano posto le alterazioni del complesso disco-condilare (Internal Derangement secondo definizione di Farrar e Mc Carthy²⁵) e comprendono lo spiazzamento del disco, la sua dislocazione con riduzione e la dislocazione senza riduzione.

Nel secondo gruppo vi sono le incompatibilità strutturali delle superfici articolari con adesioni ed alterazioni formali.

Nel terzo gruppo invece, non si trovano forme patologiche vere e proprie in quanto possono insorgere in articolazioni con superfici articolari perfettamente

congruenti e con un corretto rapporto condilo-disco; ma a causa dell'eccessiva lassità dei legamenti predispone a patologie articolari.

Col tempo questi disturbi possono andare incontro a rimodellamento o adattamento biologico, soprattutto a seguito della terapia. Se le forze ripetitive permangono oltre la capacità di adattamento intervengono mutamenti degenerativi che possono essere accompagnati da flogosi delle superfici articolari, da danneggiamento della sinovia e della capsula articolare. Anche questi mutamenti possono essere la conseguenza di un trauma, ma il più delle volte rappresentano il proseguo dell'evento patologico iniziato con l'alterazione della struttura interna, quando vi è infiammazione viene usato il termine di patologia articolare degenerativa^{22,27}.

1.10.1. Alterazioni strutturali del disco condilo.

Le alterazioni del complesso disco-condilo sono la conseguenza di una funzione biomeccanica anomala tra disco e condilo e sono indicate come alterazioni strutturali interne^{7,25,28}.

Se il bordo posteriore del disco si assottiglia, questo si sposta dalla superficie articolare del condilo.

Si tratta di un anomalo movimento che può comportare il mutamento della posizione discale nel corso del movimento, il disco quindi assume una posizione leggermente anteriore e mediale rispetto al condilo.

È ancora aperto il dibattito sui fattori che influenzano lo spiazzamento direzionale del disco. Se ciò sia imputabile all'azione dello pterigoideo laterale superiore o a qualche altra struttura (legamenti laterali, micro o macro trauma, lassità ligamentosa) anche se probabilmente si tratta di una combinazione di molteplici fattori. Certo è che con lo spiazzamento antero-mediale del disco la normale funzione articolare risulta compromessa^{6,13,27}.

All'inizio, questa alterazione si presenta con rumori articolari: il condilo viene ora ad articolarsi sul bordo posteriore del disco.

Durante l'apertura, il condilo con il disco, si muove in avanti e verso il basso rispetto all'eminanza articolare, con il disco che si muove posteriormente consentendo al condilo di rioccupare la sua posizione centrale.

Tale rapido movimento di traslazione, tra condilo e disco, conduce alla comparsa di rumori articolari. Durante la restante parte di movimento di apertura, viene mantenuto un rapporto disco-condilare normale per cui non si apprezza alcun altro suono.

Nel corso della chiusura, tale rapporto viene mantenuto fino quasi all'intercuspidazione dei denti. In questa posizione, la trazione posteriore della lamina superiore retrodiscale è minima e pertanto diviene dominante l'azione del muscolo pterigoideo laterale superiore. È in prossimità di questa posizione che il disco può nuovamente essere spiazzato e questo secondo spiazzamento comporta un secondo suono spesso definito click reciproco, l'articolazione è ora predisposta ad un nuovo rumore in fase di apertura. Nelle fasi precoci dello spiazzamento, il click reciproco può essere subdolo e difficilmente apprezzabile.

1.10.2. Dislocazione discale con riduzione.

Se il bordo posteriore si assottiglia, il disco può scivolare anteriormente attraverso lo spazio discale. È questa la dislocazione del disco. Viene descritta come dislocazione del disco in quanto vi è perdita di contatto tra la superficie articolare del condilo e quello del menisco. Si tratta di una dislocazione del disco e non dell'articolazione. Quando la bocca si apre in presenza di una dislocazione, il condilo si muove in basso rispetto al tubercolo posteriore dell'eminanza articolare, verso il bordo posteriore del disco. Ciò crea un senso di pressione e di urto durante il movimento di apertura. In alcuni casi il paziente è in grado di muovere la mandibola lateralmente e medialmente spostando il condilo al di sopra del

bordo posteriore fino a collocarlo nella zona mediana del disco; a questo punto vi è un ritorno ai normali movimenti di apertura e chiusura. Nel corso della dislocazione del disco, il condilo si articola con i tessuti retrodiscali e poiché questi sono vascolarizzati e innervati, né può conseguire dolore. Quindi i sintomi sono: click in apertura (più tardivo è, più grave è la dislocazione), deviazione del movimento di apertura durante il click accompagnato da dolore, click in chiusura (più precoce è, più grave è la dislocazione).

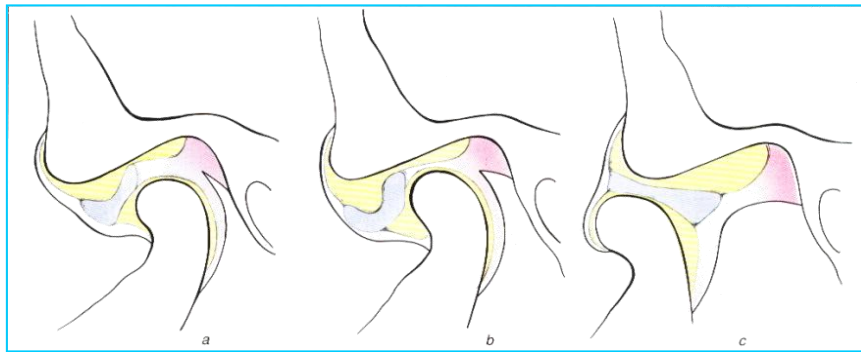


Figura 9 Rapporti condilo-discali a bocca chiusa (a) ed in apertura prima (b) e dopo (c) lo schiocco nel dislocamento discale con riduzione

1.10.3. Dislocazione del disco senza riduzione.

Può essere, anche se non sempre, l'evoluzione della patologia precedente. Se il condilo si muove in avanti, ma il disco non ritorna in rapporto fisiologico con esso, si verifica la condizione nota come dislocazione senza riduzione. La condizione come blocco chiuso^{13,27} (locking) è caratterizzata da *anamnesi* positiva. Una dislocazione senza riduzione comporta improvvisi cambiamenti dei movimenti condilari. Il paziente quindi è in grado di identificare il momento temporale in cui ciò avviene.

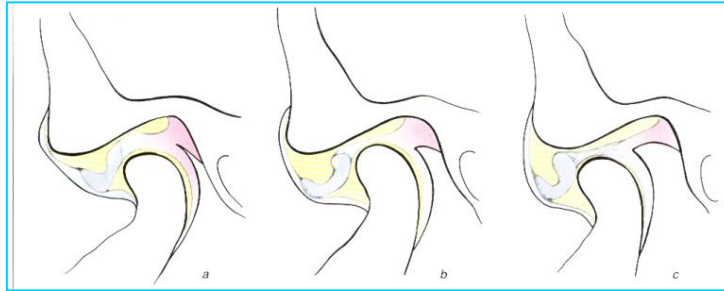


Figura 10 Rapporti condilo-discali in chiusura (a), in apertura media(b)e massima (c) nel dislocamento discale senza riduzione

Non potendo il condilo traslare in maniera completa il paziente non è in grado di aprire in pieno la bocca. La massima distanza inter-incisale è di 25-30mm.

Quando il paziente muove la mandibola verso lo stesso lato in cui è presente la dislocazione, si può registrare un'ampiezza di movimento che rientra nei limiti di norma (10-12 mm); questo perché il condilo dal lato lavorante si limita ad una rotazione pura e la dislocazione discale non interferisce con tale movimento.

Quando ad un paziente, con dislocazione discale senza riduzione, si chiede di muovere la mandibola dal lato opposto a quello della dislocazione, è apprezzabile una limitazione del movimento. Ciò è dovuto al fatto che il condilo dal lato non lavorante non è in grado di traslare completamente in basso, in fuori e in avanti. Ne conseguono movimenti ristretti di eccentricità mandibolare (inferiori a 8 mm).

Si ha scomparsa del click in quanto non avvengono movimenti discali nel corso dell'apertura.

I dischi mostrano cambiamenti di forma e dimensione o possono mostrare deformità evidenti. La banda posteriore del disco è sovente più spessa del normale e l'aumento di spessore non è uniforme in senso medio-laterale. La banda posteriore rimodellata è spostata più anteriormente occupando la zona intermedia e per questo è più corta del solito. Essa può apparire come una linea retta o curvata. Il disco pertanto appare piegato verso l'alto o verso il basso. Più comunemente la zona intermedia è flessa verso il basso e il disco verso l'alto.

Il disco può essere tanto deformato che le varie parti non vengono più distinte. I tessuti retrodiscali sottoposti al carico, sono caratteristicamente fibrotici mentre le fibre elastiche sono di un calibro più piccolo del normale e si ramificano meno spesso. Il tessuto retrodiscale può essere ialinizzato e contenere cellule cartilaginee. Il contenuto in glicosaminoglicani della parte ialinizzata viene ad essere simile al disco^{2,24}.

1.10.4. Modifiche isto-patologiche nelle dislocazioni discali

Disco articolare: la superficie del disco si mostra spesso irregolare con fissurazioni, fibrillature, logoramenti o fenditure che possono giungere sino alla perforazione.

La componente cellulare può aumentare o diminuire. La componente extracellulare presenta degenerazione delle fibre collagene, diminuzione del contenuto in elastina, e degenerazione basofila, mixomatosa e cistica.

Si può notare mineralizzazione distrofica e calcificazioni per metaplasma ossea. Ci può essere anche un certo grado di neovascolizzazione²⁴.

Nelle zone di fibrotizzazione possono essere presenti focolai di condrociti con foci di globuli rossi e fibroblasti, come pure fibrina e materiale fibrinoide. Si può anche osservare neoformazione di piccoli vasi con alterazioni morfologiche degli stessi.

Le perforazioni piuttosto frequenti del tessuto retrodiscale sono localizzate solitamente nell'unione dello stesso con la banda posteriore del disco.

Il disco quindi va incontro a gravi lesioni e deformazioni. In seguito alla pressione verso l'avanti del condilo, le due bande spesso si uniscono in un'unica banda. Nei casi più favorevoli il tessuto retrodiscale può mostrare segni di fibrotizzazione diventando una specie di estensione fibrosa del disco articolare esibendo quindi, una funzione quasi perfetta^{2,24}.



Figura 11 Meniscizzazione del cuscinetto retrodiscale

Il disco è collocato davanti al condilo e l'inserzione posteriore, dislocata al di sopra della testa del condilo, si è trasformata in uno "pseudodisco"(meniscizzazione).

1.10.5. Incompatibilità strutturale delle superfici articolari.

Le suddivisioni di questa categoria sono: l'adesione e l'alterazione morfologica.

Adesione

In condizione di salute articolare le superfici scorrono in assenza di attrito. Mutamenti delle superfici articolari e del liquido sinoviale possono drasticamente alterare questo sistema¹². Il mancato scorrimento delle superfici articolari viene definito adesione, che si può verificare nello spazio articolare superiore o inferiore, con o senza alterazione strutturale del disco. Le adesioni possono manifestarsi nei pazienti soprattutto dopo un carico statico dell'articolazione. Le adesioni permanenti possono essere conseguenza di un trauma (emartrosi) o da alterazioni discali. In presenza di adesioni, viene alterato il normale movimento dell'articolazione.

La temporanea adesione tra condilo e disco o tra disco e fossa, mostra una sintomatologia caratteristica. Le adesioni dello spazio articolare superiori, limitano la traslazione del complesso disco condilare consentendo in tal modo i soli movimenti rotazionali. Dal punto di vista clinico, l'apertura è limitata a soli 25-30 mm. La diagnosi differenziale deve essere fatta con il locking, da cui differisce per il fatto che i rapporti condili-discali nell'adesione sono mantenuti, quindi non vi è dolore se si aumenta la pressione inter-articolare. Il paziente può svegliarsi la mattina con la sensazione di una limitazione dei movimenti articolari, tentando di aprire la bocca si ode un click singolo dovuto alla liberazione dell'adesione, in seguito viene ripristinato il normale range di movimento. La chiave diagnostica della condizione è l'unicità del click che può essere ripetuto con la comparsa di un nuovo periodo di sovraccarico statico.

Le adesioni dello spazio articolare inferiori, al contrario delle superiori, limitano la rotazione del disco sul condilo ma consentono la traslazione del complesso disco-condilo.

Il paziente può aprire la bocca per una distanza inter-incisale quasi normale, ma tale apertura produce una sensazione alterata. Le adesioni permanenti dello spazio articolare superiore possono condurre al superamento, da parte del condilo, del disco articolare che si posiziona posteriormente ad esso. I pazienti con tale disordine, mentre mostrano scarsi sintomi durante l'apertura della bocca, hanno fastidi durante la chiusura, parlano infatti di scatto della mandibola nel corso della chiusura²⁶.

Se la conformazione delle superfici articolari viene alterata viene impedito il movimento liscio. Le alterazioni di forma, possono comportare l'insorgenza di sintomatologia clinica, come rumori articolari o lo spostamento della mandibola durante il movimento di apertura. La chiave diagnostica è l'osservazione della comparsa dei click allo stesso punto sia in apertura che in chiusura della bocca, diversamente quindi, dal click reciproco. Spesso i pazienti acquisiscono percorsi di

apertura e chiusura che evitano con efficacia l'incompatibilità strutturale. In questi pazienti si osserva l'apertura con deviazione e assenza di sintomatologia. In assenza di dolore è il grado di disfunzione che determina la necessità di terapia^{9,28}.



Figura 12 Grave processo artrosico della testa del condilo

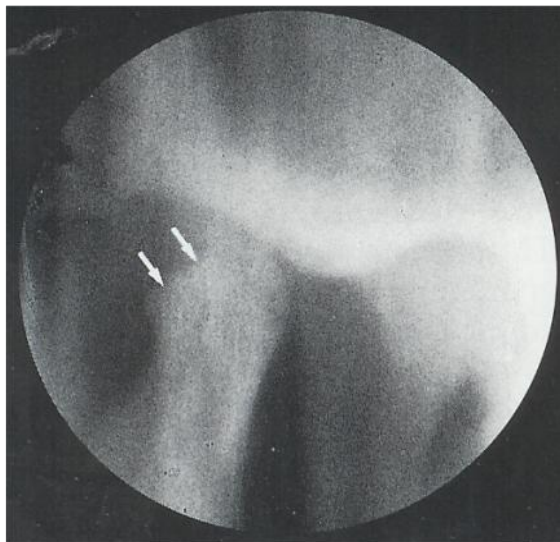


Figura 13 Cavità pseudocistica subcondrale in condilo mandibolare artrosico

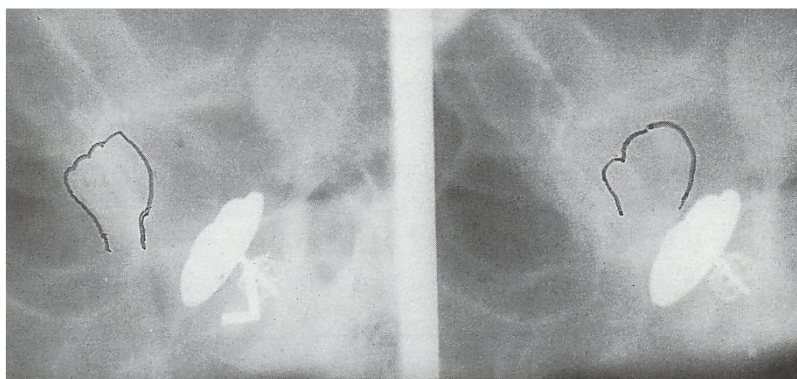


Figura 14 Artrite reumatoide

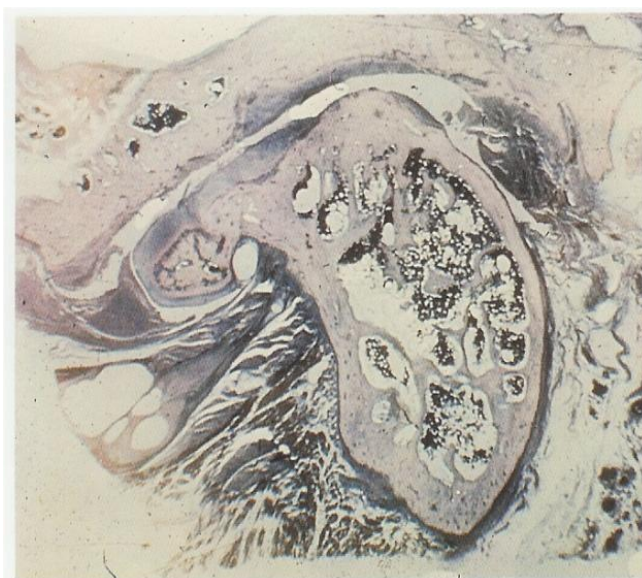


Figura 15 Avanzata lesione artrosica dell'ATM con distruzione del menisco e scomparsa di buona parte della cartilagine articolare



Figura 16 Lesione artrosica con interruzione della teca ossea e messa a nudo della spongiosa sottostante.

1.11. Disordine muscolare miofasciale

Il dolore miofasciale è stato definito dall'American Academy of Craniomandibular Disorders come dolore regionale associato a fastidio localizzato a livello di bande muscolari e dei tendini (punti grilletto).

I punti grilletto si possono sviluppare nei muscoli masticatori della testa e del collo, in seguito a prolungata tensione muscolare, spasmo muscolare protratto, postura protrusa della testa, parafunzione e trauma. Predisponenti allo sviluppo di questi punti sono anche fattori che eccitano i muscoli, come i disturbi del sonno, problemi articolari, malattie virali e disturbi metabolici²⁹.

Sono patologie che possono insorgere dal muscolo, dal suo attacco tendineo o dalla sua fascia di rivestimento e possono essere acuti e cronici. Il blocco muscolare, lo spasmo, la miosite sono legati a condizioni acute, e non giocano un ruolo diretto nel dolore orofaciale cronico³⁰.

Il più comune tra i disordini muscolari cronici è la sindrome dolorosa miofasciale³¹ ed è caratterizzata da :

- Dolori muscolari locali: estrema apertura della bocca, postura sfavorevole della testa, patologie ATM, stress, bruxismo;
- Dolori muscolari per conservazione riflessoria (steccatura muscolare): meccanismi riflesoriali di protezione per limitare la mobilità attiva della mandibola; in questi casi in posizione di riposo si ha rilassamento muscolare;
- Dolori miofasciali non spastici: i dolori compaiono in seguito a stimoli esercitati sui punti grilletto, parte di questo dolore può essere proiettato in altre regioni corporee, sono correlati a diverse influenze sistemiche quali tensione emotiva, stanchezza, sepsi, terapia con fenotiazina. Sono spesso colpiti gruppi muscolari cervicali e masticatori;
- Dolori da spasmo muscolare associati a disfunzione: per contrazioni improvvise ed inconsce di un muscolo o di un gruppo muscolare. Anche durante la pausa di riposo esiste lo spasmo con dolore, sono dovuti a: carico meccanico eccessivo, trauma, conservazione cronica dei riflessi muscolari, eccitazione del sistema nervoso centrale.

I punti grilletto sono anche siti muscolari a localizzazione relativamente costante che alla palpazione si manifestano come noduli o come bande di contrattura marcatamente più dolenti rispetto alle aree contigue. Tipicamente la loro palpazione può provocare una risposta contrattile locale e un dolore riferito in zone distanti caratteristiche³². Hanno anche una soglia di tolleranza pressoria ridotta³³.

I punti grilletto possono avere irritabilità intensa, media o essere latenti. Sono di frequente riscontro nei muscoli del capo e del collo e quindi rappresentano una fonte di dolore craniofaciale relativamente frequente. Sono state fornite descrizioni dettagliate, vere e proprie mappe di localizzazione del dolore riferito³⁴.

Il dolore che parte dai punti grilletto può essere riferito ad altre zone, per :

- proiezione convergente di nocicettori periferici dai punti grilletto e dalle zone di riferimento del dolore allo stesso neurone del midollo spinale;
- Facilitazione convergente per cui stimoli provenienti dalle zone di dolore riferito vengono amplificati a livello del midollo spinale ad opera degli input provenienti dai punti grilletto;
- Ramificazione periferica di assoni in differenti parti del corpo;
- Modulazione simpatica dei nocicettori della regione del dolore riferito, sensibilizzati da un incremento dell'attività simpatica.

I punti grilletto del muscolo massetere possono riflettere il dolore alle guance, ai denti o in zona auricolare; quelli del muscolo temporale possono provocare dolore riferito nella zona del mascellare superiore o dell'orbita e causare una cefalea periorbitale o temporale^{32,35}.

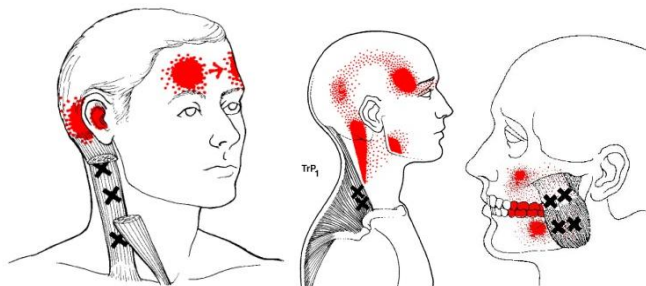


Figura 17 Localizzazione dei punti grilletto

Il dolore del muscolo pterigoideo laterale può essere situato nella regione preauricolare e simulare un dolore dovuto a disfunzione dell'ATM. Nel collo i punti grilletto sono frequenti a livello del muscolo sternocleidomastoideo, dove bande di contrattura possono essere palpate nel sottocute.

Il dolore riferito può essere periorbitale o localizzato alla nuca o al vertice del capo. Anche nel muscolo trapezio si riscontrano punti grilletto che possono proiettare il dolore nell'area temporale e/o angolo della mandibola.

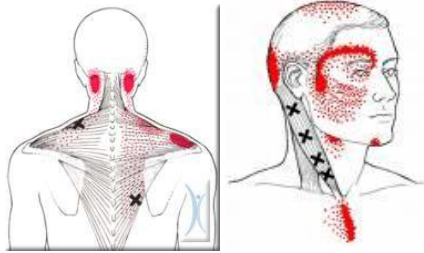


Figura 18 Proiezioni del dolore

I punti grilletto possono essere provocati, come già detto, da sovraccarico muscolare sia acuto che cronico³⁶. Il sovraccarico può portare soprattutto, se dovuto a contrazioni eccentriche, a lesioni a carico delle fibre muscolari^{37,38}. Questo sovraccarico provoca: liberazione di sostanze vaso-attive (prostaglandine, bradichinina, istamina, ecc), edema locale e, conseguentemente, un disturbo della micro-circolazione ed ischemia, con conseguente diminuzione dell'ATP e una contrattura localizzata e persistente. La natura del processo patologico intramuscolare localizzato, nel punto grilletto, non è ancora completamente chiarita. Studi istologici e biochimici hanno dimostrato mutamenti non specifici nel tessuto muscolare. Gli studi istologici mostrano, di norma, infiltrazione di grasso ed un aumento dei nuclei fibrocitici e del sarcolemma oltre alla comparsa di striature crociate³⁹. Altri studi rilevano la degenerazione miofibrillare, l'accumulo di acidi mucopolisaccaridici ed una occasionale risposta infiammatoria con infiltrato linfocitario⁴⁰. Lund e altri hanno trovato le prove di insufficiente ossigenazione tissutale dei muscoli nelle zone grilletto^{39,41}.

Un altro studio ha evidenziato una diminuzione di lattosio deidrogenasi serica con aumenti di lattosio LD1 e LD2 muscolari e la diminuzione di LD3 e LD4 muscolari e livelli normali di LD5, con un aumento dell'aldolasi muscolare.

Questi risultati inducono a pensare che si verifichi una risposta infiammatoria locale simile a quella della polimiosite⁴¹.

Riassumendo, la patogenesi del dolore cranio-faciale originato dai punti grilletto muscolari, potrebbe essere legata al fatto che la percentuale di fibre muscolari a rapida contrazione e resistenti alla fatica (tipo IIA) è molto scarsa⁴².

Il dolore della CMD deve essere differenziato dall'emicrania, dalla cefalea tensiva, dall'arterite temporale, da neuropatie della testa e del collo, come nel caso della nevralgia trigeminale o dall'odontalgia atipica. In caso di trauma recente deve essere differenziata dalla sindrome post-traumatica.

1.12. Patologia del rachide cervicale

Il rachide cervicale è parte del quarto superiore, formato da testa, collo e spalle. Qualsiasi disordine o disfunzione che interessa il quarto superiore, deve quindi essere considerato in grado di produrre dolore in aree vicine, correlate anatomicamente e/o funzionalmente.

La patologia degenerativa a livello delle vertebre cervicali quale, la patologia discale, i disordini reumatici, i traumi rappresentano le forme più frequenti di sindrome clinica cervicale. Altra causa, è la protusione posturale del capo che provoca alterazione dell'equilibrio muscolare necessario per il supporto della testa e che ne consente i movimenti. La postura protrusa della testa sembra avere un carattere endemico nella nostra società. Tale posizione, soprattutto se associata a protrusione delle spalle, provoca comparsa, a livello dello sternocleidomastoideo e nella parte superiore del trapezio, di zone grilletto. Una conseguenza della protrusione del capo, può essere anche l'intrappolamento del nervo occipitale maggiore con conseguente nevralgia occipitale⁴³.

Caratteristiche cliniche: oltre al dolore cranio-faciale, possono essere presenti vertigini, mancanza di equilibrio, offuscamento della vista, difficoltà di udito, dolore alla deglutizione. Comune è il dolore riferito alla testa.

Diagnosi differenziale: un disordine cranio-mandibolare e un dolore cefalgico da tensione, possono simulare un disordine cervicale, dal quale devono essere differenziati.

Un fastidio sub-occipitale e un dolore causato dal movimento della testa e della colonna cervicale, devono far pensare ad una possibile derivazione eziologica spinale del dolore. Altri segni di interessamento cervicale comprendono l'irradiazione del dolore alla spalla o al braccio, dolore alle aree corrispondenti dei nervi cervicali.

1.13.Vascolare.

I disordini algici di natura vascolare, soprattutto l'emicrania sono comune causa di dolore cronico della testa e del collo. Può essere associato al dolore faciale. Il dolore vascolare viene di norma descritto come pulsante nei periodi di esacerbazione, e presenta variabilità. Sia l'emicrania che la cefalea possono essere causa di dolore faciale con sintomi che possono anche derivare da altre patologie vascolari, come un'artrite craniale o un fastidio carotideo. Anche le comuni cefalee da tensione o da contrattura muscolare, sono comprese tra i disordini di natura vascolare.

1.14.Emicranie

La genesi delle emicranie è controversa. Per molti anni è stato luminante il concetto vascolare per cui il dolore era dovuto ad un'alterazione del flusso ematico dei vasi cerebrali. Studi più recenti hanno proposto un'eziologia neurologica secondaria alle alterazioni cerebro-vascolari. Vari sono i fattori in grado di

scatenare un attacco: stress, fattori alimentari, disturbi del sonno, fasi mestruali, utilizzo di estroprogestinici.

La questione se la funzione dei muscoli peri-cranici sia coinvolta nella eziopatogenesi delle sindromi emicraniche è stata ampiamente dibattuta. Olesen e Jensen^{43,44} hanno osservato che i pazienti emicranici presentano una dolenzia superiore alla norma. Osservazioni di questo tipo hanno indotto Olesen^{44,45,46} a proporre un modello di emicrania di tipo tensivo vascolare-sovraspinale-miogenico. Secondo questo modello la sindrome cefalgica sarebbe il risultato di tre diversi fattori: un input nocicettivo miofasciale, un input nocicettivo vascolare e un controllo eccitatorio o inibitorio sovraspinale. Tali input convergerebbero negli stessi neuroni e, a seconda della loro prevalenza, si hanno diversi tipi di cefalea. Nei pazienti emicranici, l'input nocicettivo primario sarebbe di tipo vascolare mentre in quelli con cefalee di tipo tensivo prevarrebbe l'input miofasciale. In ambedue le condizioni l'effetto facilitatorio di origine sovraspinale potrebbe essere marcato o scarso: questo spiegherebbe perché alcune condizioni di stress possono provocare attacchi cefalgici.

Caratteristiche cliniche: Non esistono prove di laboratorio o esami neuroradiologici specifici per l'emicrania. Per cui la diagnosi è clinica. Si parla di predisposizione ereditaria che insorge in età giovanile e colpisce soprattutto le donne con un rapporto di 4 a 1. Gli attacchi possono essere ricorrenti o episodici con frequenza variabile, ma di norma 1-4 al mese. Il dolore dura in genere 2-3 giorni ed è unilaterale con caratteristiche di pulsazione. La comune attività fisica incrementa la sintomatologia. L'emicrania si può associare ad altri sintomi come nausea, vomito, anoressia, sensibilità alla luce e al rumore. L'emicrania con aura è stata definita in due fasi: nel periodo dell'aura o precefalgico caratterizzato da disturbi visivi con lampi di luce e colore, comparsa di punti scuri e visioni tremanti, e periodo cefalgico. Anche i pazienti affetti da emicrania senza aura possono sperimentare

segni di prodromi che comprendono sensazioni di benessere o di forza, che compaiono alcune ore o giorni prima della crisi cefalalgica.

Diagnosi differenziale: L'emicrania deve essere differenziata dalle possibili sue forme di variazione, dalla cefalea tensiva, dalla cefalea a grappolo, dall'arterite temporale e dal dolore miofasciale^{45,46}.

	EMICRANIA	CEFALEA DI TIPO TENSIVO	CEFALEA A GRAPPOLO
Tipo di dolore	Pulsante	Gravitivo Costrittivo	Traffittivi lancinanti
Durata	4-72 ore	30 minuti- 7 giorni	15-180 minuti
Sede del dolore	Unilaterale	Bilaterale	Unilaterale
Intensità del dolore	Moderata Severa	Lieve Moderata	Severa
Sintomi associati	Nausea/ vomito Foto/fotofobia	Nausea foto/fonofobia	Iniezione congiuntive Lacrimazione Rinorrea Sudorazione facciale Edema palpebrale
Attività fisica	Aggrava	Non aggrava	Non aggrava

Tabella 1 Dolore facciale

1.15.CEFALEA A GRAPPOLO

Rispetto all'emicrania e la cefalea da tensione, la cefalea a grappolo è rara. È una delle forme più gravi di cefalea ed è stata definita “cefalea da suicidio”. Interessa soprattutto il sesso maschile con un rapporto di 7 a 1 rispetto a quello femminile. Ne esistono due tipi: quello episodico in cui gli attacchi si manifestano nel corso di determinati periodi conosciuti come “periodi grappolo”, ed una forma meno comune, ad andamento cronico, caratterizzata dall'assenza di periodi asintomatici. Il periodo grappolo può durare settimane o mesi ed essere intervallato da periodi di remissione di mesi od anni. Si ritiene che sia una vasodilatazione extracranica a causare il dolore e che l'istamina giochi un ruolo

importante. A differenza dell'emicrania, sembra che l'ereditarietà, non giochi nessun ruolo⁴⁷.

Caratteristiche cliniche: Gli attacchi di cefalea a grappolo possono durare da 15 minuti a tre ore con frequenza che varia da un attacco ogni due giorni fino a 8 attacchi al giorno. Di frequente, l'attacco sveglia il paziente nella notte, il dolore è invalidante con caratteristiche acute ed urenti. E quasi sempre localizzato unilateralmente a livello dell'area periorbitale, spesso con irradiazione alla tempia omolaterale ed al mascellare compresi i denti, uno o più dei seguenti sintomi possono associarsi: lacrimazione oculare, congestione nasale, rinorrea, sudorazione frontale o del volto, ptosi, miosi, o edema palpebrale⁴⁴.

Diagnosi differenziale: Deve essere differenziata da emicrania, nevralgia trigeminale, arterite temporale, dolore odontogeno, inoltre non deve essere confusa con un disordine masticatorio.

1.16. **Cefalea da tensione**

Sebbene i termini cefalea da tensione e quello cefalea da contrazione muscolare siano usati come termini interscambiabili, il ruolo muscolare deve essere rivalutato. Alcuni autori^{47,48} indicano che la contrattura muscolare sia un fattore eziologico primario, ovvero una semplice risposta alla patologia o al dolore. Il termine quindi cefalea da tensione viene preferito dalla International Headache Society, sulla base delle caratteristiche dell'attacco. Le cefalee da tensione sono state classificate come episodiche, legate a fattori psicologici o da eventi fisici stressanti, oppure di tipo cronico legato allo stress della vita quotidiana. Un'ulteriore suddivisione distingue tra presenza o assenza di interessamento muscolare pericranico. Nello stesso paziente può essere presente sia la cefalea da tensione che l'emicrania, configurando la situazione di cefalea mista. Poiché si tratta di un termine arbitrario e ogni tipo di cefalea può contribuire in maniera diversa alla sintomatologia, è opportuno comprendere nella diagnosi sia l'emicrania che la cefalea da tensione.

Caratteristiche cliniche: Ricorrenti episodi di cefalea che durano da pochi minuti ad alcuni giorni sono caratteristici delle forme episodiche. Il dolore è sordo, bilaterale, con sensazioni da lievi a moderate e con caratteristiche di costrizione e pressione. A differenza dell'emicrania, l'attività fisica non rappresenta un fattore peggiorativo e vi è assenza di nausea. Dalla forma episodica può scaturire la forma cronica che condivide le stesse caratteristiche della prima. I pazienti con cefalea da tensione presentano aree di fastidio a livello del cuoio capelluto e del collo, e la palpazione può svelare la presenza di noduli dolenti nell'area cervicale e nel muscolo trapezio⁴⁸. Questi noduli sono delle zone grilletto con capacità di riferire il dolore all'area del volto e della testa, fornendo un'errata impressione di dolore masticatorio.

Diagnosi differenziale: Le cefalee tensivo devono essere differenziate dal disordine cranio-mandibolare, dal dolore riferito, da zone grilletto e dall'arterite temporale.

1.17. **Arterite temporale.**

Si tratta di una condizione che si sviluppa quasi esclusivamente nei soggetti di età superiore ai 50 anni e, di solito, si manifesta con la comparsa di una nuova forma di cefalea che interessa una o entrambe le aree temporali. Classificata come arterite craniale, l'arterite temporale è causata dalla flogosi e dall'ostruzione dell'arteria temporale o di altre arterie craniche. In caso di assenza di un pronto trattamento, nel 50% dei casi si può giungere a cecità^{49,50,51}. L'arterite temporale è legata alla polimialgia reumatica che è caratterizzata da dolore e rigidità degli arti e del tronco nella metà dei pazienti affetti.

Caratteristiche cliniche. Può essere presente una cefalea continua da moderata a grave, con occasionale dolore profondo a carattere pulsante od urente e deficit dei muscoli masticatori. Il dolore può irradiarsi dalla regione temporale al collo, al volto, al mascellare o alla mandibola. Si può notare la presenza di un'arteria rigonfia e pulsante, che di norma coincide con l'arteria temporale superficiale. La

diagnosi si fonda sulla velocità di eritro-sedimentazione e sull'analisi di campioni bioptici dell'arteria temporale, che evidenziano la presenza di arterite gigantocellulare⁵¹.

Diagnosi differenziale. Poiché alcuni pazienti soffrono di dolore alla masticazione è necessario escludere la presenza di un disordine cranio-mandibolare. Inoltre bisogna differenziare l'emicrania e le varianti della forma a grappolo, dai dolori riferiti da zone grilletto miofasciali^{50,51}.

1.18. **Carotidodinia.**

Una rara forma di dolore facciale di origine vascolare può insorgere dalla carotide per cui viene definita carotidodinia^{52,53}. Si pensa che questa forma sia in rapporto all'emicrania.

Caratteristiche cliniche: La carotidodinia è caratterizzata da un'arteria carotidea dolente, pulsante e spesso rigonfia, dal lato affetto e con irradiazione alle collaterali della carotide esterna. I seni carotidei sono più apparenti a livello della biforcazione o al di sotto della mandibola, ma analoghi segni si possono apprezzare anche a livello del muscolo sternocleidomastoideo.

Diagnosi differenziale: La carotidodinia deve essere differenziata dal dolore derivato da zone grilletto nello sternocleidomastoideo, da un aneurisma carotideo o da un tumore del corpo della carotide. Inoltre bisogna tenere presente la sindrome di Eagle caratterizzata da un allungamento del processo stiloideo che si interseca con i vasi carotidei⁵².

1.19. **Dolore somatico neurogeno**

Il dolore somatico neurogeno è tipico delle neuropatie che comprendono le nevralgie e le nevriti.

È causato da anomalie funzionali all'interno delle componenti neurali non sostenuto da incipiente danno tessutale (nocicezione). Ne sono interessati

meccanismi centrali e periferici. Causa del dolore è perifericamente l'iperattività del sistema afferente, o dei neuroni di nocicezione centrali e, a livello centrale, la perdita del sistema inibitorio centrale o l'aumento di attività dei nervi afferenti simpatici. Il dolore insorge in assenza di evidente stimolo nocicettivo. La qualità del dolore viene spesso descritta come improvvisa, stimolante e urente, spesso accompagnata da parestesie lungo una ben determinata catena di distribuzione nervosa. Sebbene il paziente sia in grado di localizzare con esattezza la sede del dolore, questa può non rappresentare la sorgente. Effetti di eccitazione centrale, come nel caso di dolore riferito, non sono di norma presenti e la gravità del dolore è notevolmente più intensa rispetto alla entità dello stimolo che lo provoca^{53,54}.

1.20. Nevralgie parossistiche.

È un dolore intenso, acuto, urente, a scossa elettrica, con distribuzione omolaterale lungo il nervo interessato.

Sebbene si tratti di episodi di durata di pochi secondi a qualche minuto, vi sono periodi di refrattarietà durante i quali il paziente è privo di dolore, pur con la presenza di un sottofondo di un dolore sordo.

Il blocco anestetico della via sensoriale che conduce impulsi dai recettori periferici ai centri superiori è in grado, quasi sempre, di bloccare il dolore. Non si verificano fenomeni eccitatori centrali, l'esame neurologico obiettivo è normale.

Tipicamente le caratteristiche temporali del dolore sono episodiche, durano da poche settimane a 1 o 2 mesi e sono seguite da periodi di remissione della durata di qualche anno. Più di frequente la nevralgia parossistica della regione oro-facciale interessa i nervi trigemino e glosso-faringeo^{54,55}.

1.21. **Nevralgia del trigemino**

La nevralgia del trigemino è una patologia caratterizzata da crisi di dolore facciale lancinante.

Si distinguono in una forma ideopatica e una forma sintomatica il cui dolore è causato da una lesione strutturale dimostrabile. I criteri diagnostici forniti dall'International Headache Society per la forma ideopatica sono i seguenti:

- A. Gli attacchi di dolore parossistico durano alcuni secondi fino ad un massimo di due minuti.
- B. Il dolore ha almeno 4 delle caratteristiche seguenti: è distribuito lungo uno o più branche del nervo trigemino, è improvviso, lancinante superficiale, di carattere trafittivo o urente, ha intensità severa, è scatenato dalla stimolazione di punti grilletto o da determinate attività quali: la masticazione, lavarsi il viso, o lo spazzolamento dei denti; in fase intercritica il paziente è asintomatico, non ci sono deficit neurologici, gli attacchi sono stereotipati nel singolo paziente; l'anamnesi, l'esame clinico e gli esami di laboratorio escludono la presenza di altre cause. I territori interessati sono per lo più quelli della seconda e/o terza branca del trigemino. Molto raramente è coinvolta la prima branca. Le crisi possono comparire molte volte al giorno e, nessun dolore è presente nei periodi intercritici. Il dolore può provocare spasmi dei muscoli del viso dal lato affetto. Quando la nevralgia del trigemino è tipica, la diagnosi è agevole. Il problema può essere legato alla demielinizzazione focale del trigemino lungo qualsiasi punto del suo percorso; nel 60-88% dei casi l'esplorazione della fossa cranica posteriore rileva un conflitto vasculo-nervoso della radice trigeminale⁵⁶. Tale fatto attiva una disinibizione mediata dalla modulazione algica e l'azione ripetitiva dei potenziali ectopici periferici che, a loro volta possono consentire l'aumento dell'attività delle fibre afferenti, questo fatto comporta lo scarico degli interneuroni del nucleo trigeminale e

l'attivazione dei neuroni trigemino-talamici con insorgenza del dolore³. Jannetta^{55,56,57} e collaboratori, hanno descritto la presenza causativa di tumori in circa il 6% della popolazione, sono costituiti da neuromi acustici, coleosteatomi, osteomi ed angiomi. Interessate anche le aderenze e gli aneurismi. Quando un paziente ha un'età compresa tra i 20 e i 40 anni deve essere sospettata una sclerosi a placche⁵⁸.

- C. Molti autori hanno affermato che le numerose lacune ossee presenti nei mascellari siano causa di nevralgia trigeminale^{57,59}. Problemi di diagnosi differenziale possono porsi con l'emigrania cronica parossistica e con il disturbo algico-faciale di tipo somatoforme (dolore psicogeno). Le crisi algiche della cefalea parossistica (CPH) hanno durata maggiore (da 2-45 minuti) e si associano, a differenza della nevralgia del trigemino, a segni di compartecipazione del sistema autonomo. Inoltre la CPH risponde alla terapia con indometacina che è invece inefficace nella terapia del trigemino. Nel caso del disturbo algico-somatoforme il dolore è variabile per natura, per intensità e locazione; nella nevralgia invece è stereotipato e non supera mai la linea mediana. I farmaci per la terapia del trigemino hanno una attività gabaergica e alcuni sono utilizzati nel trattamento dell'epilessia. Farmaco di prima scelta è la carbamazepina, a dosi da 400 a 800 mg/die. Tale farmaco, presenta numerosi effetti collaterali (nausea, fiacchezza, reazioni cutanee) e richiede il controllo regolare dell'emocromo a causa della potenziale azione depressiva dell'attività emopoietica. Farmaci alternativi sono: gabapentin, l'amotrigina e pregabalin. La terapia con gabapentin inizia con 300 mg una volta al giorno, per aumentare progressivamente a 300 mg tre volte al giorno. Per l'amotrigina la dose d'attacco è di 50 mg/die, e si aumenta di 50 mg/die fino ad arrivare alla dose minima efficace di 150-400 mg/die.

I casi di nevralgia trigeminale sintomatica, presentano costantemente delle alterazioni, delle risposte riflesse trigeminali che invece non si riscontrano nelle nevralgie trigeminali idiopatiche. Le modificazioni delle risposte riflesse non riguardano il riflesso corneale (fibre A delta) ma interessano quelle evocate dalla stimolazione del nervo sopraorbitale mentoniero (fibre A beta)⁵⁹.

1.22. Nevralgia del trigemino ideopatica

Patogenesi:

- Le cellule nervose producono e rilasciano GABA (acido gamma-ammino-butyrico);
 - I neuroni GABAergici, non nascono in superficie, ma originano in profondità;
 - Il processo che li porta alla loro destinazione finale è detto migrazione neuronale;
 - Alla fine di questo percorso (200 volte maggiore della loro dimensione) i neuroni si integrano nei complessi circuiti della corteccia;
 - Bertuzzi e Tagliatela⁶⁰ hanno individuato un gene VOX 1 che, se inattivato, crea una drastica riduzione dei neuroni GABAergici nella corteccia;
 - La mancanza di essi crea iperattività della corteccia.
- Il dolore ha almeno 4 delle caratteristiche seguenti:
- È distribuito lungo uno o più branche del nervo trigemino (II – III)
 - Improvviso, lancinante superficiale, trafittivo o urente;

- Precipitato dalla stimolazione di punti grilletto o da determinate attività quali: masticazione, lavarsi il viso, o lo spazzolamento dei denti;
- In fase intercritica il paziente è asintomatico;
- Assenza di deficit neurologici ;
- Attacchi stereotipati nel singolo paziente;
- Anamnesi, esame clinico e esami di laboratorio escludono la presenza di altre cause;
- Il dolore può provocare spasmi dei muscoli del viso dal lato affetto.

Diagnosi differenziale: Eemicrania cronica parossistica (risponde alla terapia con indometacina che è invece inefficace nella nevralgia del trigemino). Disturbo algico-facciale di tipo somatoforme (dolore psicogeno: dolore variabile per natura, intensità e localizzazione).

1.23. Nevralgia glosso-faringea.

È una condizione rara che si verifica a livello delle aree innervate dalle branche somato-sensoriali dei nervi glosso faringeo e vago. Colpisce in eguale misura i due sessi, insorgendo il più delle volte sopra i 50 anni.

Le nevralgie glosso-faringea e trigeminale, in una piccola percentuale di pazienti, si possono presentare in maniera combinata.

Caratteristiche cliniche: il dolore da nevralgia glosso-faringea interessa l'orecchio, la faringe, tonsille, e le aree retro-mandibolare. I punti grilletto cutanei sono rari, mentre sono presenti meccanismi grilletto sensibili alla masticazione, fonazione e deglutizione.

Diagnosi differenziale: poiché la funzione mandibolare può scatenare un attacco di nevralgia glosso-faringea, è possibile che la condizione venga confusa con un

disordine cranio-mandibolare o con la nevralgia trigeminale. Responsabile del dolore può anche essere un'ossificazione del legamento stiloioideo o la sindrome di Eagle. La positiva risposta all'applicazione topica di anestetico a livello della mucosa faringea, consente la diagnosi di nevralgia glosso-faringea^{52,57}.

1.24. Sindromi dolorose da deafferentazione.

Con questo termine, si indica una perdita parziale o totale di apporto di un nervo sensoriale di una particolare zona corporea. Nella regione oro-faciale questa evenienza si può verificare come conseguenza da trauma, da intervento chirurgico, o da denervazione per impedimento del flusso di impulsi afferenti nei neuroni sensoriali. Di norma, viene perduta la capacità di sentire dolore da quell'area, mentre in alcuni casi, dalla zona di diminuita sensibilità può comparire un dolore spontaneo. Il dolore da deafferentazione può essere definito come dolore neuropatico conseguente il danneggiamento di vie somato-sensoriali periferiche o centrali. Tale dolore è di solito di notevole intensità e può espandersi ad altre strutture oro-facciali per ampliamento del campo ricettivo. Il dolore da deafferentazione può essere sostenuto dal sistema nervoso simpatico, e gli stati emotivi possono incrementarne l'intensità per diminuzione dell'inibizione centrale. Esiste un meccanismo centrale che può essere influenzato dalla componente periferica.

Le più comuni sindromi da deafferentazione comprendono l'odontalgia atipica, i neuromi traumatici e le neuriti^{54,61,62,63}.

1.25. Odontalgia atipica

Questa sintomatologia può verificarsi in denti apparentemente sani, a livello di denti trattati endodonticamente e/o a livello della sede di estrazione.

È un fenomeno scarsamente compreso, nel corso degli anni, sono stati usati diversi termini per indicare questa condizione: dolore dentale fantomatico, nevralgia faciale atipica, odontalgia ideopatica.

L'odontalgia atipica si verifica nelle donne intorno ai 40 anni ed interessa più delle volte i molari e premolari. Il dolore può essere anche apprezzato a livello gengivale, e spesso, migra verso altri denti. Secondo Graff-Radford e Solberg⁵⁸ sono 4 le caratteristiche comuni nell'odontalgia atipica: dolore dentario o riferito ai denti, cronicità superiore ai 4 mesi, reperti radiografici normali e obiettività nulla. Il dolore è definito come sordo, urente o pulsante, più o meno costante, spesso è presente un certo grado di disestesia.

Molte sono le teorie proposte per spiegare il meccanismo della odontalgia atipica. Le teorie menzionate comprendono il disordine psicologico, la deafferenziazione e meccanismi vascolari. In uno studio condotto da Graff-Radford e Solberg⁵⁸, in pazienti con odontalgia atipica, si è visto che su 39 pazienti affetti da O.A. e 10 soggetti con O. faciale e 11 con O. trigeminale, esiste una prevalenza, molto bassa, di problematiche psicologiche e psichiche. Il meccanismo neuro-vascolare simile a quello dell'emicrania è poco ipotizzabile, in virtù della natura continua della sintomatologia. Studi termografici hanno evidenziato una certa partecipazione dell'albero vascolare ma solo, secondario ad altri fattori⁶⁴. Il terzo meccanismo è la deafferentazione. La maggior parte dei pazienti affetti da OA mettono in relazione la sintomatologia accusata con traumi dentali o pulpotomie o avulsione^{64,65,66}; è anche associata un' aumentata sensibilità a stimoli pressori a livello della regione dolente, con una apparente riduzione sintomatologica con il blocco simpatico^{67,68,69}. L'ipotesi è che la patologia abbia rapporti con il dolore simpatico mantenuto, di cui fanno parte la distrofia simpatica riflessa e la casualgia³. Nel sistema trigeminale sono state osservate alterazioni con perdita di afferenze sensitive nel complesso sensitivo trigeminale del tronco celebrale di gatti adulti dopo pulpotomia sperimentale⁷⁰. Si sono anche

osservati cambiamenti della distribuzione somatica delle cellule sensitive, con un aumento statisticamente significativo dei neuroni aventi campi di meccanorecettivi estesi⁷⁰. L'odontalgia atipica non risponde agli analgesici, sedativi e chirurgia, mentre farmaci antidepressivi e serotoninergici sono in grado di ridurre il dolore⁵⁸. Resta sconosciuta la modalità di azione di questi farmaci. L'associazione tra amitriptilina e una bassa dose di fenotiazina può consentire il potenziamento dell'azione sulle sindromi da deafferentazione. La neuralterapia, con l'utilizzo di procaina, grazie alla sua azione simpaticolitica, sembra possedere una buona percentuale di successi^{71,72}.

1.26. Neuromi traumatici

Un trauma del trigemino può condurre alla formazione di neuromi dolorosi. Microscopicamente appaiono come masse disorganizzate ed interdigitate, conseguenza di un fallimentare tentativo di ricollegamento della frattura del nervo lesa. In questi casi è comune la storia di un intervento chirurgico, di un trauma facciale, o di una qualsiasi altra causa di cicatrizzazione delle vie nervose. La presenza di neuromi è postulata nell'eziopatogenesi della odontalgia atipica.

Caratteristiche cliniche: il dolore da neuroma è descritto come profondo, urente e scatenato dalla compressione o dalla trazione della sede in cui è presente la lesione. Piccoli neuromi possono localizzarsi nel tessuto cicatriziale. La somministrazione di anestetico nella sede della lesione consente l'eliminazione del dolore^{58,73}.

1.27. Neurite

La neurite è un'inflammatione periferica del tronco nervoso. Può essere la conseguenza di fattori traumatici, tossici, virali o batterici. Non si incontrano effetti eccitatori secondari, quali dolore riferito.

Caratteristiche cliniche: il dolore è spesso descritto come bruciante, intenso, frequentemente accompagnato da parestesia lungo la via di distribuzione del nervo

interessato. A livello del cavo orale, è interessata maggiormente la branca superiore e inferiore del nervo trigemino. Il dolore può essere percepito come insorgente da un dente o dalle strutture circostanti. Un esempio è dato dal dolore dei denti superiori causato dal diffondersi dell'infiammazione dal seno mascellare al plesso alveolare superiore⁶. Un trauma al nervo alveolare inferiore, causato dall'estrazione del terzo molare incluso, può essere causa di un dolore di tipo neuritico a carico degli altri denti mandibolari, ed associarsi a parestesia o anestesia del labbro inferiore. Altra causa di dolore, persistente ed urente nelle aree cutanee del volto, è la nevralgia post-erpetica. A causa dell'iperestesia, una leggera palpazione scatena un notevole dolore.

1.28. **Nevralgia post-erpetica**

La nevralgia post-erpetica colpisce di norma soggetti anziani, la branca nervosa del trigemino più interessata è quella oftalmica.

La pronta terapia delle vescicole dell'herpes per mezzo di corticosteroidi e di antivirali può prevenire l'insorgenza della nevralgia post-erpetica.

Diagnosi differenziale: il dolore dentario di origine neuritica deve essere differenziato dalla reale patologia dentale e da altri sintomi di deafferentazione che interessino i denti e le strutture vicine. La nevralgia post-erpetica può essere confusa con la nevralgia trigeminale ma, l'anamnesi positiva per l'infezione da Herpes Zoster, consente la sua diagnosi⁶⁹.

1.29. **Dolori di natura psicogena**

Sono dolori nei quali non si riconosce alcuna causa fisiologica o organica. Questi pazienti hanno un'anamnesi positiva per problemi di natura psicologica, presentano quindi disordini emozionali o della personalità. Molti pazienti con dolore cronico, possono presentare problemi psicologici e comportamentali coesistenti con il dolore, di cui spesso ne aggravano le caratteristiche cliniche.

Questi fattori psicologici possono comportare la persistenza del dolore anche oltre la riparazione del danno tissutale. I disordini psicologici o somatiformi comprendono una serie di sintomi fisici che presentano fattori eziologici nell'eziologia e sono: disordini di somatizzazione, e il dolore isterico da conversione⁶⁸. Il medico deve anche prestare attenzione, come dice Dworkin e Burgess^{72,73}, che vi è sempre una notevole possibilità che il dolore classificato come psicologico sia, in realtà un dolore da patologia fisica non diagnosticata.

1.30. Controllo sensoriale del dolore.

La teoria del controllo di entrata o del cancello⁵ ha avuto notevole impatto sul trattamento del dolore. Essa mettendo in rilievo l'equilibrio dinamico fra influenze eccitatorie e inibitorie, e comprendendo anche l'interazione a feedback tra i livelli spinali e cerebrali, ha rappresentato la base per approcci concettualmente nuovi alla terapia e ha suggerito nuove forme di trattamento. In base alla teoria del cancello sono stati proposti quattro metodi generali per controllare il dolore, modulando le afferenze: 1) l'uso di anestetici locali per ridurre il numero di impulsi nervosi che colpiscono le cellule T; 2) la stimolazione leggera capace di attivare selettivamente le fibre grosse che inibiscono la trasmissione delle fibre periferiche alle cellule T; 3) la stimolazione intensa che attiva i meccanismi del tronco encefalico in grado di esercitare un'influenza inibitoria sul cancello spinale a un livello di trasmissione sinaptica più elevato; 4) l'attivazione diretta dei sistemi di controllo discendenti tramite stimolazione elettrica o l'utilizzo di farmaci^{69,72}.

Anche se i primi tre metodi hanno una storia affascinante che ha preceduto la teoria del cancello, quest'ultima ha fornito loro una spiegazione scientifica che ne ha consentito un uso più esteso. Chiaramente è preferibile tentare di diminuire l'eccitabilità di un sistema con blocchi anestetici o potenziando l'inibizione o stimolando i nervi, piuttosto che distruggere il tessuto nervoso con il rischio di provocare sensazioni spiacevoli e problemi motori^{72,73}.

1.31. Terapie farmacologiche

Per il dolore cronico, la scelta del trattamento è dettata dall'intensità del dolore



Tabella 2 Terapia farmacologica

Talora nel trattamento di alcuni sintomi specifici o più spesso per ridurre il livello della soglia del dolore un ruolo particolare lo rivestono i “farmaci adjuvanti l’analgesia” che sono essenzialmente:

- OPPIOIDI
- CANNABINOIDI (ancora in fase di sperimentazione);
- CORTICOSTEROIDI: Betametasona, Prednisone ecc.
- ANTICONVULSIVANTI: Carbamazepina, Gabapentin ecc.
- ANTIDEPRESSIVI: Amitriptilina ecc.

Sono farmaci analgesici a livello centrale, invece agiscono a livello periferico i FANS e parzialmente gli oppioidi e cannabinoidi. Per il trattamento delle sindromi dolorose, occorre osservare le indicazioni dell’OMS nelle quali si consiglia l’utilizzo di questi farmaci in fasi successive, quando l’utilizzo del farmaco precedente non controlli la sintomatologia. Si progredisce quindi nell’utilizzo dei farmaci partendo dai FANS, agli oppioidi deboli ed infine agli oppioidi maggiori

come illustrato nella tabella precedente. La prescrizione terapeutica degli oppioidi non deve prescindere da un accurato accertamento diagnostico che consideri la fenomenologia dei sintomi (caratteristiche temporali, localizzazione, gravità, stato funzionale del malato, livello culturale e sociale-economico del paziente, malattie, qualità della vita).

Bisogna considerare che anche l'abuso di sostanze per disturbi psichiatrici o comportamentali, si possono associare alla sindrome dolorosa. Tutto questo dovrebbe condizionare il medico per il controllo del dolore, e per evitare reazioni avverse, all'utilizzo di una molecola, di una via di somministrazione e di una posologia adatta al singolo individuo.

Tabella 3 Dosi equianalgesiche di oppioidi

farmaco	dose singola mg			durata dell'effetto(h)
	IM o SC	OS	IM/OS	
morfina	10	20-30	2/3:1	3-6 ore
codeina	130	200	1,5:1	2-4 ore
ossicodone	15	30	2,0:1	2-4 ore
propossifene	-	100	-	2-4 ore
metadone	10	20	2,0:1	4-8 ore
petidina	75	300	4,0:1	2-4 ore
tramadolo	100	120	1,2:1	4-6 ore
buprenorfina	0,4	0,8	2,0:1	6-9 ore
fentanyl	0,1 µg/h transderm.=2-4mg/h morfina iv			

1.1 Principi generali di terapia farmacologica del dolore cronico focalizzato

- La terapia deve sempre essere somministrata, se possibile:
 - Per via orale (per os);
 - Ad intervalli di tempo regolari (ad orario fisso);
 - Modulata secondo l'intensità del dolore (scala di misurazione);
 - Adatta ad ogni singolo paziente;
 - Con particolare attenzione agli effetti collaterali e tossici.

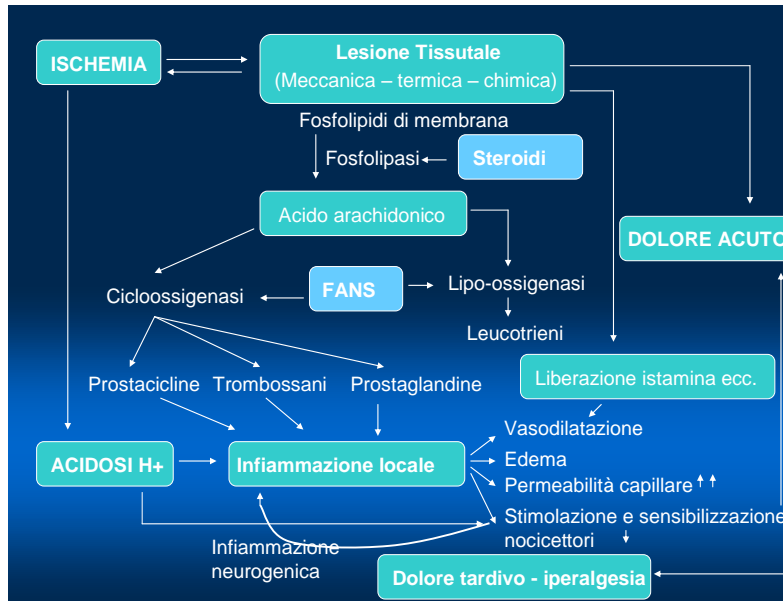
- I principi per la corretta somministrazione dei farmaci analgici sono:
 - Utilizzare, se possibile, farmaci che abbiano un'emivita breve;
 - Prescrivere un farmaco alla volta;
 - Iniziare con la dose minima efficace;
 - Somministrare il farmaco ad intervalli regolari;
 - Essere consapevoli della possibilità degli eventuali effetti collaterali.

Due sono le principali famiglie di farmaci utilizzati nella terapia del dolore cronico: **analgesici narcotici** ed **analgesici non narcotici**, quali i Fans ed altri adiuvanti.

Tra i presidi farmaceutici degli analgesici non narcotici, possiamo considerare gli analgesici non steroidei e quelli steroidei.

1.32. Analgesici non steroidei

Comprendono un gruppo di farmaci formati da molecole eterogenee tra di loro per struttura chimica e talvolta con meccanismi d'azione diversi, capaci comunque di antagonizzare alcuni fenomeni biologici che sostengono l'infiammazione.



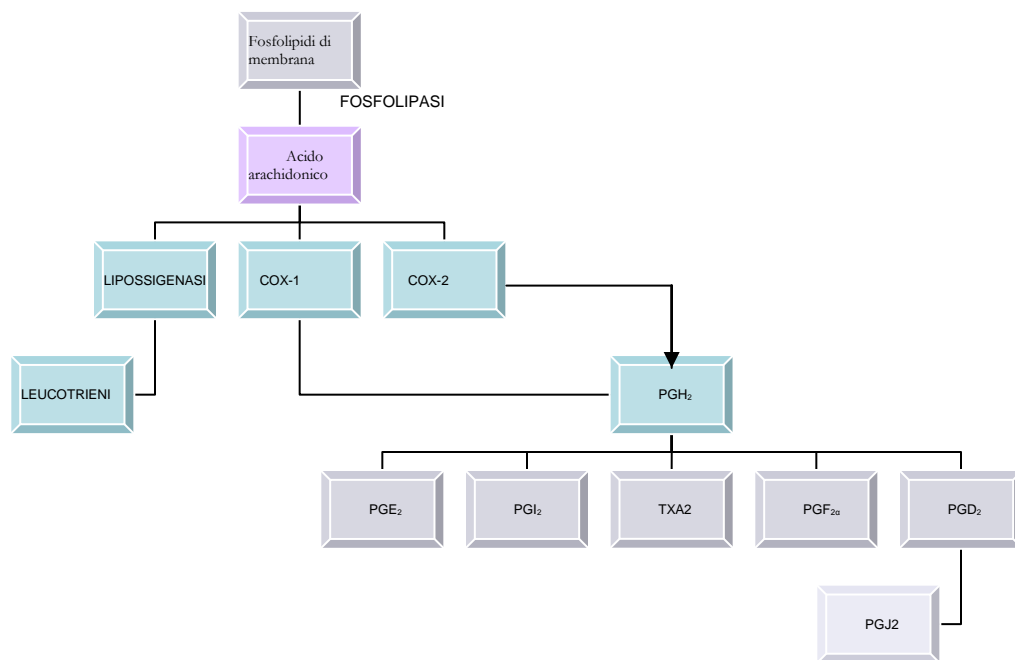
Schema 9 Lesione tissutale

Eicosanoidi

Gli eicosanoidi sono autacoidi, ossia sostanze liberate dalle cellule nell'ambiente extracellulare, dove inducono delle risposte biologiche, interagendo con dei recettori specifici presenti nella stessa cellula generatrice e/o su cellule presenti in quasi tutti i tessuti e liquidi corporei, partecipando ad alcuni processi fisiologici e patologici.

Sono sintetizzati a partire dall'acido arachidonico che si trova esterificato nei fosfolipidi di membrana, presenti nelle membrane cellulari, per azione della fosfolipasi e della cicloossigenasi (prostaglandine e trombossano) e della lipossigenasi (leucotrieni).

Alcune prostaglandine inducono infiammazione, dolore e aumento della temperatura corporea.



Schema 11 Sintesi dell'acido arachidonico

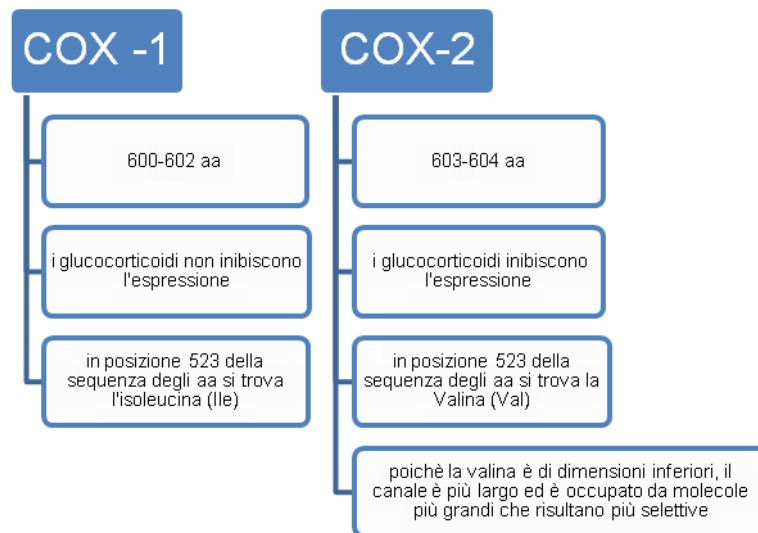
Tabella 4 Ecosanoide e sede di produzione

Ecosanoide	Sede di produzione	Risposta biologica
TXA ₂	Piastrine, polmone, corticale renale	> aggregazione e degradazione piastrinica > tono muscolatura liscia < flusso ematico renale e filtrazione glomerulare
PGE ₂	Monociti, ipotalamo, timo, midollare renale	< tono muscolatura liscia; secrezione gastrica < liberazione di neurotrasmettitori < soglia del dolore > temperatura corporea
PGF _{2α}	Utero, midollare renale, piastrine	> tono muscolatura liscia
PGI ₂	Vasi, corticale renale	< tono muscolatura liscia < degradazione piastrinica > flusso ematico renale e filtrazione glomerulare
8-iso-PGF _{2α}	Membrane cellulari; LDL	> aggregazione piastrinica > tono muscolatura liscia > proliferazione cellule muscolari lisce

La cicloossigenasi

La cicloossigenasi -1, dal punto di vista fisiologico, è interessata alla sintesi di trombossani da parte delle piastrine, produzione di prostaciline dell'endotelio vascolare, sviluppo di prostanoidi a livello della mucosa gastrica, regolazione del flusso renale.

La cicloossigenasi -2, ricopre diversi ruoli a livello patologico, infatti è coinvolto nella sintesi di eicosanoidi nelle patologie infiammatorie croniche (artrite, asma, allergie), nella proliferazione tumorale, nella neurodegenerazione, nell'apoptosi.



Schema 12 Struttura e differenze dell'enzima ciclo ossigenasi

La sequenza del sito attivo delle due cicloossigenasi è la medesima, l'Arginina in posizione 120 gioca un ruolo cruciale, infatti interagisce con il gruppo $-COOH$ sia

del substrato che degli inibitori. La Tyr 355 è importante per determinare la specificità nei confronti degli inibitori.

L'inibizione dell'attività enzimatica è dovuta all'acetilazione della serina in posizione 530, il farmaco blocca l'accesso del substrato al canale che porta al sito attivo.

Durante l'infiammazione, si ha una distruzione cellulare, si liberano quindi fosfolipidi di membrana con produzione di acido arachidonico, sul quale agiscono le cicloossigenasi con produzione di endoperossidi e quindi prostaglandine.

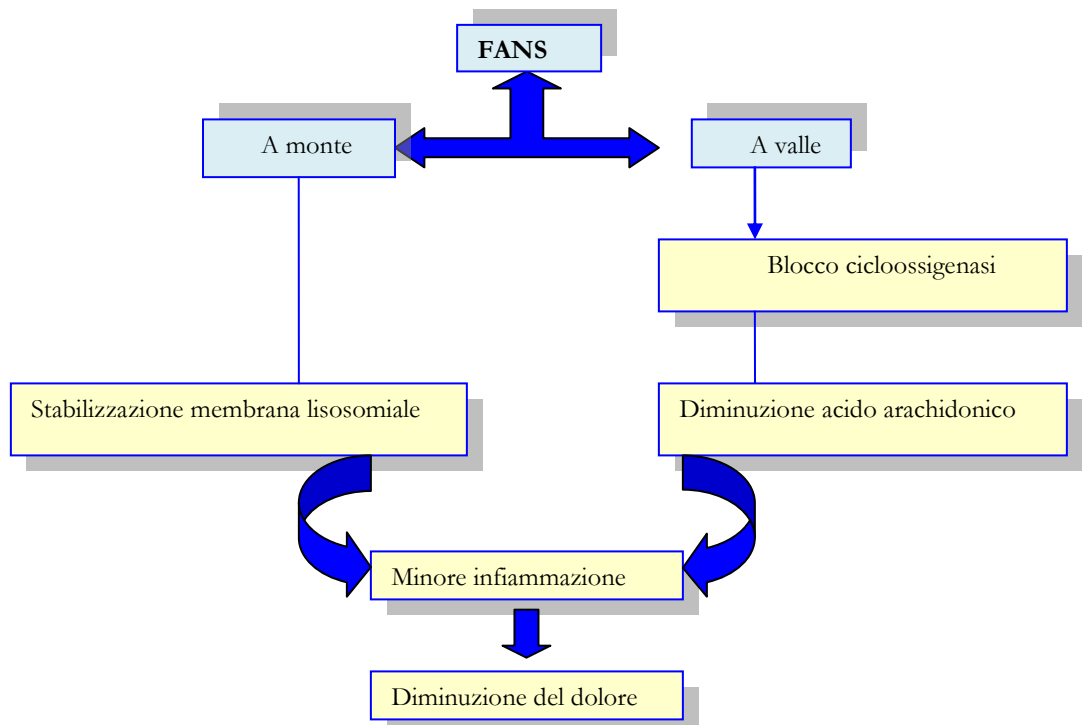
Le prostaglandine, promuovendo il flusso sanguigno nella zona di infiammazione, aumentano l'edema e grazie alla loro azione chemiotassica promuovono l'infiltrazione leucocitaria.

Per questo motivo, sensibilizzano le terminazioni dei nervi afferenti agli stimoli chimici e meccanici⁷⁴.

Recenti studi^{75,76}, hanno evidenziato, come le prostaglandine producono analgesia agendo perifericamente, a livello dei nocicettori, ma anche centralmente con inibizione del riciclo dei neuro trasmettitori modulatori delle vie ascendenti. Altro enzima che agisce sull'acido arachidonico è la lipoossigenasi, che provoca la formazione di idroperossidi, da cui derivano i leucotrieni che a loro volta, aumentano la permeabilità e sono inoltre chemiotassici per i granulociti; la loro azione si esplica inoltre sulla contrattilità della muscolatura liscia bronchiale. Anche i leucotrieni sono responsabili dell'effetto algogeno infiammatorio.

Per la maggior parte, l'attività antinfiammatoria dei FANS è simile a quella dell'acido acetilsalicilico, che agendo come inibitore della ciclo ossigenasi, blocca la sintesi delle prostaglandine.

Inoltre sembrerebbe che alcuni FANS agiscano come stabilizzanti le membrane lisosomiale impedendo a monte la formazione di acido arachidonico.



Schema 13 Azione dei FANS sul controllo del dolore

L'aumentata disponibilità di acido arachidonico fa aumentare la loro sintesi; questo spiega come la somministrazione di FANS in soggetti a rischio possa scatenare crisi di broncospasmo.

Altre problematiche indotte dall'utilizzo dei FANS sono: edemi, ritenzione idrica e possono esacerbare l'ipertensione, inoltre, inibiscono l'aggregazione piastrinica riducendo il trombossano A₂.

Possono produrre come effetti collaterali nefropatie, lesioni gastro-duodenali che è la più comune controindicazione all'utilizzo dei FANS. Questi, essendo acidi deboli, vengono assorbiti come forma indissociata, in quanto a livello gastrico l'ambiente è acido (pH di 3,5), penetrano, quindi, all'interno delle cellule, alterando l'omeostasi sodio-potassio e la formazione di ATP^{77,78}.

Tutto questo, produce un danno alle cellule parietali con riduzione della secrezione di bicarbonato e di muco.

Il blocco della sintesi della PGI_2 che promuove la produzione di muco citoprotettivo contribuisce all'effetto gastro-lesivo dei FANS^{77,78}. Il danno gastrico può essere contrastato innalzando il pH oltre 3,5 con anti H^2 (Ranidil) o utilizzando sospensioni tampone (Gliptide o Malox).

È importante individuare i pazienti a rischio, per attuare quelle misure terapeutiche atte a minimizzare l'eventuale danno prodotto dal trattamento con FANS, è consigliabile comunque, trattare con anti H^2 i pazienti che dovrebbero utilizzare FANS per più di una settimana, e tutti i pazienti oltre i 60 anni. Altro effetto collaterale, è l'azione anti aggregante piastrinica (viene utilizzata in terapia per la profilassi degli stati trombotici) perchè altera la sintesi dei trombossani dagli endoperossidi ciclici⁷⁸.

L'azione antipiretica, antifiammatoria ed analgesica dei FANS non è omogenea per tutti, anche se, tutti agiscono, antagonizzando con diversa efficacia, momenti diversi dei processi biologici che sono alla base dell'infiammazione.

L'elevato legame farmaco-proteico induce spiazzamenti di altri farmaci difficilmente prevedibili, va infatti posta attenzione alla contemporanea somministrazione di ipoglicemizzanti orali, fentoina, ac.nalidissico e ormoni.

Di seguito sono elencati le principali tossicità a carico dei vari apparati, prodotti dai FANS:

- L'aspirina e il paracetamolo producono danni epatici rilevanti, l'aspirina non va somministrata prima dei tre anni;
- il paracetamolo non provoca danni gastrici e non interferisce con la funzione piastrinica;

Dosi elevate, accrescono gli effetti collaterali, non aumentando gli effetti terapeutici, dosi inferiori non evitano gli effetti collaterali, pur non raggiungendo l'efficacia terapeutica.

I FANS tradizionali inibiscono in maniera non selettiva la COX, ed hanno un'azione analgesica periferica e una centrale.

Hanno un minimo impatto nei soggetti normali, mentre diminuiscono il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare (il flusso renale è prostaglandina dipendente) nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica con ascite, nefropatia cronica e ipovolemia.

La scoperta che la cicloossigenasi ha due isoforme COX1 e COX2, di cui la seconda sarebbe più responsabile degli effetti secondari, fa pensare che inibitori selettivi della COX2 possano condizionare gli effetti secondari^{74,79}.

Le prostaglandine prodotte nella zona della lesione dalla COX2, determinano la sensibilizzazione dei nocicettori, quindi producono un aumento della sensibilità al dolore. In seguito ad una lesione periferica la COX2 aumenta nella zona interessata dalla lesione ed in seguito nel midollo spinale.

Quest'incremento della sensibilità neuronale midollare, potrebbe giocare un ruolo importante nella pain syndrome (dolore diffuso ai muscoli ed articolazioni, letargia ed anoressia) che si osserva talvolta nei pazienti affetti da patologie dolorose. La maggior sensibilità al dolore si manifesta come iperalgesia e /o allodinia⁸⁰.

Smith e coll.⁷⁵ hanno dimostrato come l'infiammazione incrementa le concentrazioni di prostaglandine E2 nel liquido cerebro spinale e che tale incremento si associa ad iperalgesia, e che l'inibizione selettiva della COX2 riduce la concentrazione della prostaglandina E2 e quindi riduce l'iperalgisia.

Come conseguenza, quindi permette di ridurre la quantità di oppiacei necessari per tenere sotto controllo i dolori più intensi⁸¹.

Nel 2002 sono stati pubblicati su Lancet i risultati di un ampio studio retrospettivo condotto negli USA al fine di valutare il rischio di infarto miocardico o di morte cardiaca nei pazienti consumatori di FANS e di Coxib, non hanno evidenziato alcun aumento di rischio tra i due farmaci^{76,80}.

Tabella 5 Classificazione degli inibitori della ciclo ossigenasi

classe	proprietà	esempi
gruppo 1	non specifici	aspirina, diclofenac, indometacina, ibuprofene, naprossene, piroxicam
gruppo 2	preferenziali per Cox-2 (selettività 5-50 volte)	celecoxib, etodolac, meloxicam
gruppo 3	specifici per Cox-2 (selettività >50 volte)	rofecoxib
gruppo 4	deboli inibitori di ambedue le isoforme	sodio, salicilato, diflunisal, nabumetone

Farmaci antiinfiammatori

Tabella 6 Classificazione dei farmaci antiinfiammatori

Classificazione dei farmaci antiinfiammatori	
DERIVATI DELL'ACIDO SALICILICO	Aspirina, sodio salicilato, diflunisal, sulfasalazina, olsalazina
DERIVATI DEL PARA-AMINOFENOLO	Acetaminofene
INDOLI E INDENI DELL'ACIDO ACETICO	Indometacina, Sulindac, Etodolac
DERIVATI ETEROARILICI DELL'ACIDO ACETICO	Tolmetina, diclofenac, ketorolac
ACIDI ARILPROPIONICI	Ibuprofene, naprossene, flurbiprofene, ketoprofene, fenoprofene, oxaprozin
ACIDI ANTRANILICI (FENAMATI)	Acido mefenamico, acido meclofenamico
ACIDI ENOLICI	Oxicam (piroxicam, meloxicam)
ALCANONI	Nabumetone
SULFONILANILIDI	Nimesulide
FURANONI DIARIL SOSTITUITI	Rofecoxib

SALICILATI

Il meccanismo d'azione è legato all'inibizione della cicloossigenasi. Hanno azione di analgesia (cefalea, mialgie, artralgie), antipireisi, e fanno aumentare il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica nel muscolo scheletrico.

Effetti collaterali: prolungamento del tempo di sanguinamento, inducono lesioni epatiche a concentrazioni plasmatiche superiori a 150 mg/ml. Provocano ritenzione di sodio cloruro e acqua.

Aspirina: Antiinfiammatorio, antipiretico, analgesico. È un farmaco utilizzato nella profilassi delle patologie coronariche dovute ad una aumentata aggregazione piastrinica, angina instabile.

Nel plasma viene rapidamente idrolizzata ad acido salicilico con un tempo di emivita 20 minuti, mentre a livello epatico viene coniugata con glicina e con acido glucuronico, ed eliminata per via renale.

Meccanismo irreversibile piastrinico. Le piastrine sono anucleate per cui l'effetto sulle cicloossigenasi dura per tutta la vita delle piastrine (11 giorni).

PIRAZOLONICI

Comprendono fenilbutazone, ossifenbutazone, antipirina, aminopirina, dipirone, azapropazone.

Sono utilizzati per dolori muscolari e articolari. Gli effetti indesiderati più frequenti sono nausea, vomito, sofferenza epigastrica ed esantemi cutanei.

Il Fenilbutazone è il più utilizzato della sua categoria. E' un efficace antiinfiammatorio, ma la sua tossicità ne limita l'uso nella terapia a lungo termine.

INDOLI E INDENI DELL'ACIDO ACETICO

Indometacina: viene largamente utilizzata nel trattamento dell'artrite reumatoide, spondilite anchilosante, gotta, osteoartrite.

Ha proprietà analgesiche distinte da quelle antiinfiammatorie indicando che esercita sia un effetto centrale che periferico, inibisce la cicloossigenasi e la motilità dei leucociti polimorfonucleati. Viene eliminato per via renale dopo coniugazione con acido glucuronico (70%), il resto lo si ritrova nelle feci come indometacina libera

DERIVATI DELL'ACIDO PROPIONICO

Sono in genere meglio tollerati rispetto ai salicilati, derivati pirazolonici, anche se ne condividono le caratteristiche e gli effetti collaterali. Inibiscono la cicloossigenasi, la migrazione e le funzioni leucocitarie.

Naprossene: utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide, spondilite anchilosante, gotta, osteoartrite, lombosciatalgie, mialgie, nevralgie.

Si lega alle proteine plasmatiche per il 99% e viene eliminato per via renale in parte immodificato (10%) ed in parte metabolizzato.

DERIVATI ETEROARILICI DELL'ACIDO ACETICO

Diclofenac: Trattamento degli stati dolorosi infiammatori post-operatori e post-traumatici.

Viene eliminato per via renale sotto forma di metabolita (60%), il resto per via fecale.

ACIDI ENOLICI

Piroxicam: E' uno degli oxicam derivati, con attività analgesica, antipiretica e antiinfiammatoria.

Utilizzato nel trattamento delle affezioni reumatiche, infiammatorie e degenerative, nel trattamento sintomatico degli stati dolorosi acuti (dolore post-operatorio, post-traumatico).

Il principale vantaggio è la sua lunga emivita, che permette una sola somministrazione giornaliera (36-45 ore). Si lega alle proteine plasmatiche, in grande parte viene metabolizzato nell'organismo, meno del 5% della dose giornaliera è eliminata con feci e urine.

PARA-AMINOFENOLICI

Comprendono fenacetina ed il suo metabolita attivo è il paracetamolo.

Il Paracetamolo ha una tossicità globale inferiore ed è preferito alla fenacetina, infatti viene assorbito velocemente attraverso il tratto gastrointestinale, ed è escreto per via urinaria, principalmente dopo coniugazione epatica con acido glucuronico (60%), acido solforico (35%) o cisteina (circa 3%).

Effetti collaterali: il Paracetamolo e la fenacetina sono farmaci ben tollerati, anche se alcune volte producono esantema cutaneo e reazioni allergiche.

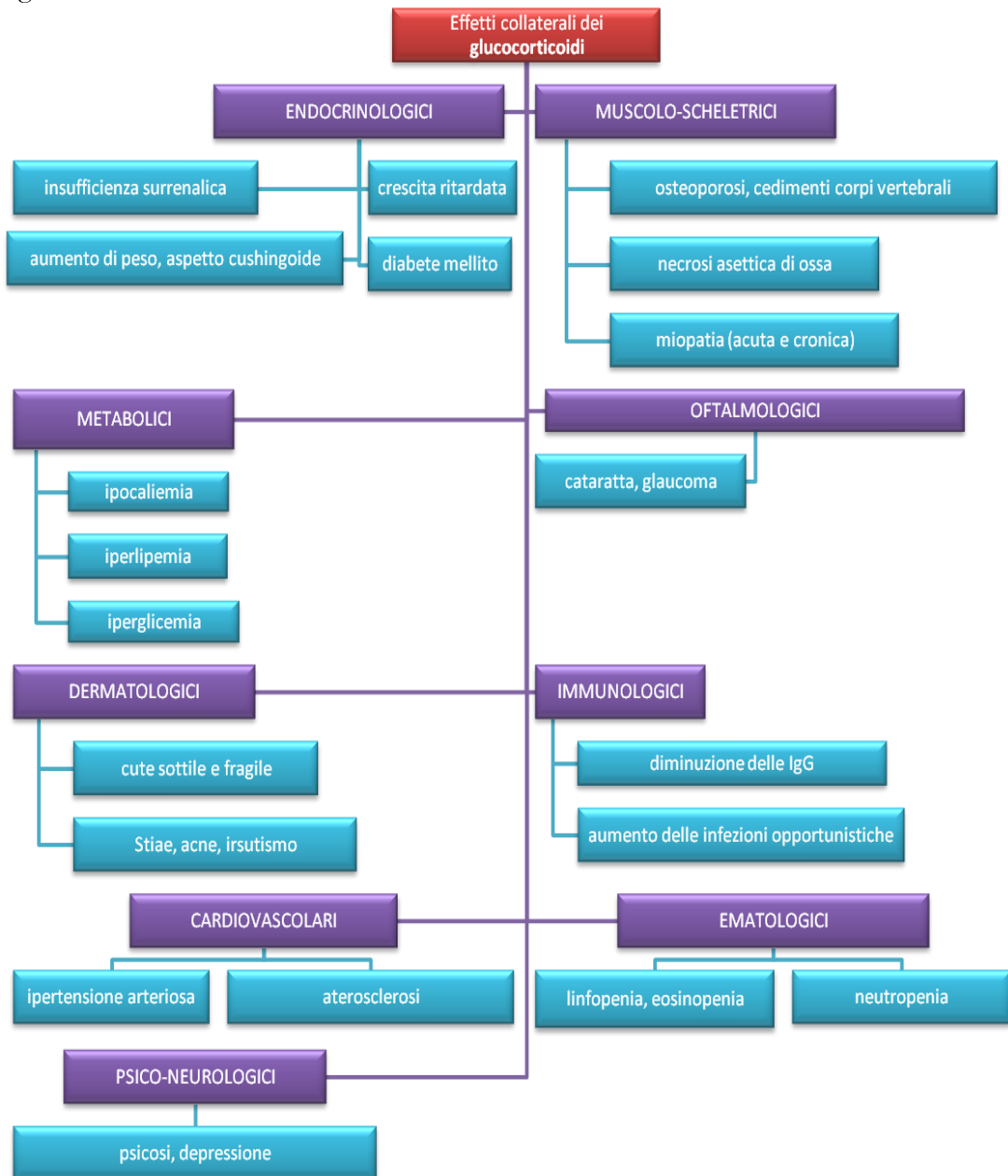
CORTICOSTEROIDI

Vengono utilizzati nel trattamento di patologie infiammatorie croniche (artrite reumatoide, asma, psoriasi, vasculiti) e reazioni immunitarie indesiderate (allergie, rigetto di organi trapiantati)

Inibiscono la risposta infiammatoria, dovuta a qualunque agente stimolante (radiante, chimico, infettivo), anche se è una terapia palliativa poiché permane la causa alla base della malattia.

TOSSICITA' DEI GLUCOCORTICOIDI

Nella seguente tabella, sono indicati i principali effetti collaterali dei glucocorticoidi



Schema 14

Farmaci inibitori delle COX

L'utilizzo prolungato di questi farmaci può portare a degli effetti collaterali, come ad esempio ulcere gastroduodenali e complicazioni a livello renale. Questi farmaci inibiscono le COX.

La COX-2 sembra essere maggiormente coinvolta nel processo infiammatorio e del dolore, e la sua scoperta ha indotto allo sviluppo di farmaci più selettivi denominati COXIB, con minori effetti tossici.

Comprendono celecoxib, rofecoxib, parecoxib

CELECOXIB: è utilizzato nel trattamento della osteoartrite e artrite reumatoide, ma non è consigliato per il dolore acuto, in quanto bisogna aspettare circa 24 ore per avere dei benefici.

Effetti collaterali: ridotti gli effetti a livello gastrico, mentre rimangono inalterati le controindicazioni dei FANS a livello cardiovascolare (palpitazioni, ipertensione).

ROFECOXIB: utilizzato per la osteoartrite e nel dolore acuto, mentre non è indicato per l'artrite reumatoide.

Effetti collaterali: ridotti gli effetti a livello gastrico, effetti a livello cardiovascolare (palpitazioni, ipertensione).

È stato ritirato dal commercio nel settembre 2004 ma la FDA ha permesso il suo utilizzo.

PARECOXIB: utilizzato nel trattamento del dolore postoperatorio (40 mg e.v o i.m). Parecoxib è un pro-farmaco, viene rapidamente metabolizzato nel derivato attivo (valdecoxib). Inibisce la sintesi delle PG sia a livello periferico che a livello centrale.

Effetti collaterali: effetti a livello cardiovascolare (palpitazioni, ipertensione), anemia post-operatoria. Sospensione d'uso dal 7 Aprile 2005

CONTROINDICAZIONI NELL'IMPIEGO DEI COXIB

I COXIB sono controindicati nei pazienti con malattie cardiache (cardiopatía ischemica, insufficienza cardiaca congestizia, malattia cerebrovascolare) ma anche nei pazienti con ipertensione. Per cui l'utilizzo dei COXIB deve essere basata sulla valutazione globale per ogni singolo paziente.

2. Neuralterapia

La Neuralterapia, rappresenta, nel senso più ampio, una terapia di riflesso o una terapia di regolazione dello stimolo attraverso il sistema nervoso neurovegetativo^{71,82} Questa terapia, viene effettuata principalmente in tre forme:

1. Come terapia segmentale in forma di trattamento segmentale o locale.

Esempi:

- o infiltrazione del nervo infraorbitario in caso di nevralgia del trigemino;
 - o Infiltrazione di un nervo toracico intercostale in caso di nevralgia toracica da Herpes Zoster.
2. Come terapia o diagnostica di campo di disturbo: un campo di disturbo può essere indotto da un tessuto (ad es. tessuto cicatriziale) o da un organo danneggiato. Questo campo di disturbo può scatenare una malattia o dei disturbi nell'organismo. Secondo i fratelli Huneke: "Ogni organo può diventare un campo di disturbo e ogni malattia può essere dovuta ad un campo di disturbo".
 3. Come terapia attraverso i gangli: attraverso una commutazione vegetativa o nell'ambito di una simpaticolisi, si ottiene un effetto curativo neural-terapeutico.

Viene iniettata una quantità limitata di anestetico locale, procaina, (i.c., sc., i.m., iv.): nella o sull'articolazione, sui gangli, sui cordoni laterali.

In questa sequenza di immagini, tratte dal Manuale “Atlante di terapia neurale secondo Huneke” di Hans Barop⁷¹ vengono indicati i punti in cui viene iniettata la procaina:

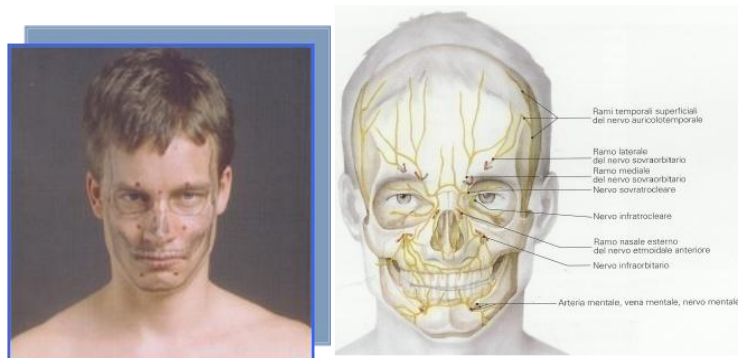


Figura 19



Figura 20



Figura 21

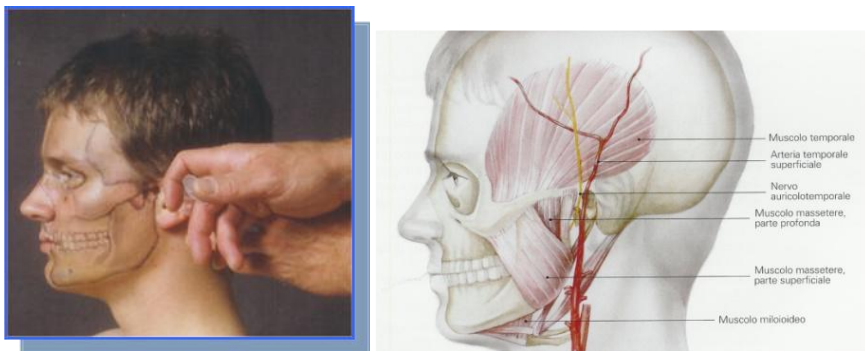


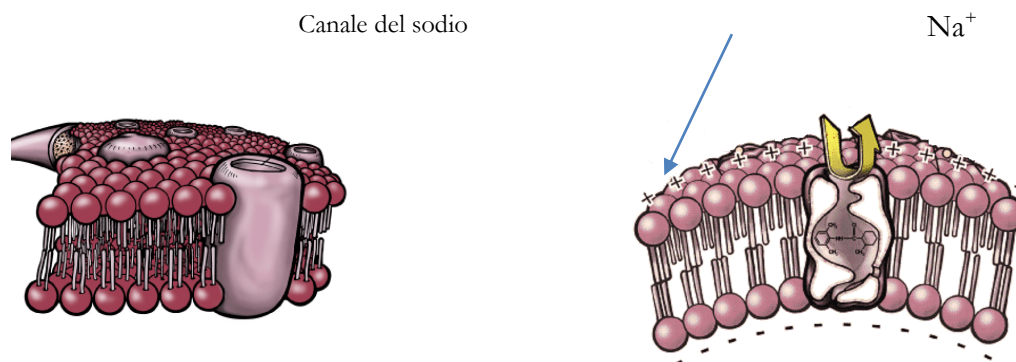
Figura 22

2.1 Anestetici locali

Il termine anestetico locale comprende una classe farmacologica eterogenea accomunata da un analogo meccanismo d'azione, basato sull'interruzione transitoria e reversibile della conduzione nervosa in corrispondenza del sito in cui viene applicato. Le attività cliniche e la tossicità di questi anestetici, sono condizionate dalle caratteristiche fisico-chimiche diverse e da altri fattori⁷³.

Le sensazioni dolorose passano lungo le fibre nervose, dalla loro fonte (per esempio dalla polpa dentale) al cervello sotto forma di potenziale d'azione. Questi potenziali sono dovuti alla depolarizzazione transitoria delle cellule del nervo.

Gli anestetici locali eliminano reversibilmente la sensazione condotta lungo i nervi periferici, bloccando l'entrata del sodio attraverso il suo canale, e così impediscono questa depolarizzazione, e di conseguenza la trasmissione delle informazioni dolorose^{73,83}.



2.2 Struttura chimica

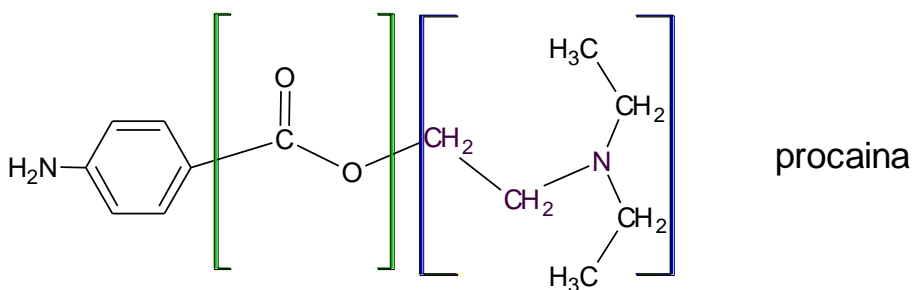
In relazione alla struttura chimica, gli AL possono essere classificati in due categorie:

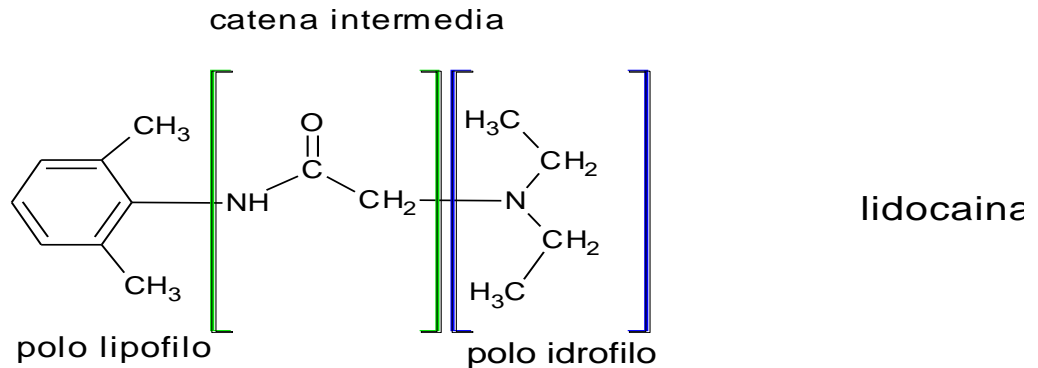
Tabella 7 Classifica degli AL

Amino-esteri	Amino-amidi
procaina	lidocaina
cloroprocaina	mepivacaina
tetracaina	prilocaina
	bupivacaina
	etidocaina
	ropivacaina

Gli anestetici locali hanno caratteristiche strutturali fondamentali comuni, sono basi deboli che possono esistere come molecole non-ionizzate e ionizzate.

Nonostante la loro eterogeneità, nella molecola della maggior parte degli AL possono essere individuate tre porzioni costituite da:

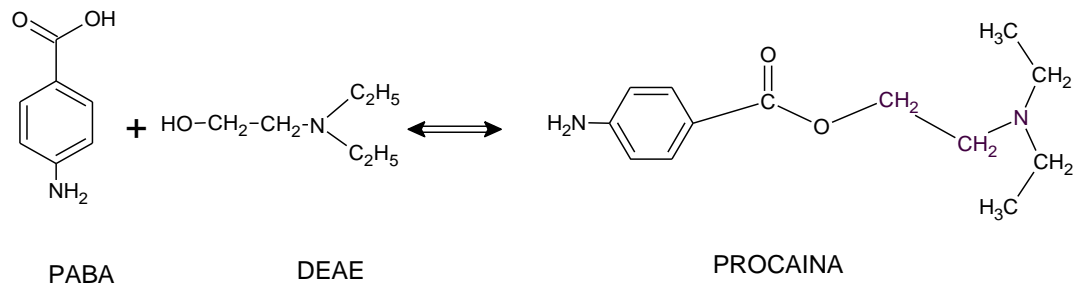




- **un polo lipofilo**, rappresentato spesso da un anello aromatico responsabile della liposolubilità del prodotto, della diffusione nei tessuti e nelle membrane biologiche, del fissaggio alle proteine plasmatiche
- **un polo idrofilo**, comune alle due classi di AL, che conferisce agli anestetici locali il carattere di amine terziarie. L'idrofilia condiziona l'idrosolubilità, quindi la diffusione della forma non ionizzata, e la ionizzazione (che, ad un determinato pH, è funzione del pKa) della molecola dell'anestetico locale.
- **una catena intermedia**, che per la presenza di un legame amidico o estereo permette la classificazione degli AL.

La natura della catena intermedia condiziona il metabolismo di queste sostanze:

- gli anestetici a legame estereo sono facilmente e rapidamente idrolizzati nel plasma ad opera delle pseudocolinesterasi.



- gli anestetici amidici vengono degradati meno rapidamente e catabolizzati pressoché unicamente a livello dei microsomi epatici. Questo conferisce a queste molecole una stabilità e una durata d'azione maggiore.

La lunghezza e le ramificazioni della catena intermedia determinano inoltre, l'attività dell'AL.

In soluzione gli AL esistono in due forme: forma basica (R-NH₂), non ionizzata e liposolubile e forma ionizzata [(R-NH₃)⁺Cl⁻], idrosolubile.

Per un pK_a uguale al pH, il rapporto tra le 2 forme sarà uguale. Al crescere del pK prevarrà in soluzione la quota ionizzata.

Aumentando la somministrazione della dose del farmaco, si ottiene un aumento dell'attività, non proporzionale alla dose^{84,85}.

2.3 Caratteristiche fisico-chimiche

La liposolubilità, il legame proteico e il pK_a rappresentano fattori farmacologici fondamentali di ciascun AL.

2.4 Liposolubilità

La liposolubilità del farmaco ha soltanto un effetto secondario sull'inizio dell'azione, permettendo il passaggio del farmaco all'interno del nervo, in modo tale che questo possa esplicare la propria azione legata alla sua idrosolubilità. La liposolubilità condiziona la potenza degli AL. Gli anestetici a maggiore

liposolubilità sono anche i più potenti; ciò dipende dalla capacità di attraversare la matrice fosfolipidica delle membrane cellulari.

2.5 Legame proteico

Ha un effetto significativo sulla durata del blocco. Una grossa percentuale di AL legata alle proteine è l'espressione di una grande affinità di legame per le proteine recettoriali. Gli AL a maggiore potenza hanno anche la maggiore durata d'azione.

Il pH dei tessuti e pKa dell'agente

Il pKa è definito come il pH al quale il 50% di un AL è presente in forma ionizzata ed il 50% in quella non-ionizzata. Il pKa è importante nel determinare l'onset di un AL. Anestetici con un pKa prossimo al pH fisiologico avranno un onset più rapido perché presenti in soluzione in maggior parte nella quota non-ionizzata (base). Al crescere del pKa prevarrà in soluzione la quota ionizzata responsabile di un onset lento. La forma basica, liposolubile, è responsabile dell'interazione con i componenti del doppio strato lipidico cellulare e condiziona la diffusione perinervosa, mentre la quota ionizzata, idrofila, dopo l'ingresso cellulare dell'AL, ne determina l'effetto farmacologico.

Il pH e pK_a sono fattori molto importanti. Il pH dei tessuti diventa molto importante in presenza di infiammazioni o infezioni, perché diventa più acido. Questa acidità risulta in un aumentato rapporto della forma ionizzata dell'anestetico, che può impedire o ritardare l'inizio dell'azione. Questo è confermato clinicamente, dove è ben conosciuta che l'area di attività di una infezione può precludere l'efficacia di un anestetico locale. In queste condizioni, il

clinico, deve selezionare un sito alternativo a monte della zona interessata⁸⁵.

Meccanismo d'azione

Gli AL bloccano (in modo transitorio e reversibile) la conduzione nervosa modificando la propagazione del potenziale d'azione a livello dell'assone. La membrana della fibra nervosa, da una condizione di riposo mantenuta dall'attività di una pompa Na-K ATPasi-dipendente, in seguito alla corrente del potenziale d'azione, consente l'ingresso massivo di ioni sodio al suo interno, modificando il potenziale di membrana da negativo a positivo. La corrente di depolarizzazione nel momento in cui tutta la superficie della membrana è depolarizzata, innesca modificazioni strutturali del canale sodico responsabili di un ostacolo ad un'ulteriore ingresso di Na, con conseguente inattivazione dell'eccitabilità di membrana. All'interruzione della corrente sodica, segue la fuoriuscita dalla cellula di ioni K⁺ in numero uguale a quello di ioni Na⁺ penetrati nella fase di depolarizzazione.

Il canale rapido del sodio è il recettore specifico su cui agiscono gli AL. Le molecole di anestetico, una volta attraversata la membrana cellulare della fibra nervosa, si legherebbero ad un recettore presente sulla faccia interna della membrana, di fatto impedendo l'ingresso massivo di ioni Na⁺ e quindi la fase di depolarizzazione.

Gli AL nella loro forma attiva, quella ionizzata, interferiscono con le diverse fasi del potenziale d'azione, diminuendone l'ampiezza, la velocità di depolarizzazione e la durata del periodo refrattario. La concentrazione di AL necessaria per determinare il blocco della conduzione nervosa differisce per ogni sostanza, pertanto la potenza di ciascun AL viene indicata dalla concentrazione minima inibente (Cmi), ovvero dalla concentrazione di farmaco al di sotto della quale la fibra ritorna ad essere eccitabile.

2.5.1 Caratteristiche non fisico-chimiche

L'attività clinica degli AL può differire da quella in vitro, basata sulle diverse proprietà fisico-chimiche delle molecole. Altri fattori, intervengono in vivo: diffusibilità tessutale, vasodilatazione, tipi di fibre, tipo di blocco, aggiunta di un vasocostrittore.

Tossicità neurologica

Il primo segno di tossicità sistemica degli AL è la sonnolenza o un senso di ebbrezza; seguono parestesia nella regione circumorale, sensazione di lingua addormentata, tinniti, disturbi visivi, agitazione. Nelle intossicazioni severe si manifestano convulsioni, coma e depressione cardiorespiratoria. La potenza d'azione è un fattore importante della tossicità generale degli AL: esiste, infatti una relazione tra efficacia e tossicità neurologica: gli AL più efficaci sono anche i più tossici ; questo dipende dal grado di liposolubilità: più il farmaco è liposolubile meglio attraversa la barriera emato-encefalica. La tossicità potenziale di una sostanza viene quantificata dalla sua soglia plasmatica, che corrisponde alla concentrazione venosa alla quale compaiono le prime manifestazioni neurologiche.

Tossicità cardiaca

Alla somministrazione endovenosa accidentale di 100-200 mg di un potente anestetico locale (es. Bupivacaina), si assiste nell'uomo alla comparsa di turbe del ritmo, come extrasistoli ventricolari, tachicardie ventricolari e sopraventricolari e di difetti di conduzione con allargamento del QRS. La velocità con la quale si raggiunge la concentrazione plasmatica massimale (T_{Max}) è un fattore determinante nella tossicità di un AL. Nonostante le dimostrazioni in vitro della cardioselettività di alcuni AL (es. lidocaina e mepivacaina) per cui le convulsioni precedono sempre i segni di tossicità cardiaca (soglia plasmatica di tossicità

cardiaca 2-3 volte superiore di quella convulsivante), questi dati non sono stati ritrovati in studi animali nei quali il sistema cardiovascolare è risultato sempre più resistente agli AL del SNC, per tutti gli anestetici testati⁸³.

Farmacocinetica

Gli AL subiscono, come qualsiasi sostanza introdotta in un organismo, un processo di assorbimento, una fase di distribuzione, e a diversi sistemi di detossificazione (metabolismo) e finalmente vengono escreti (eliminazione).

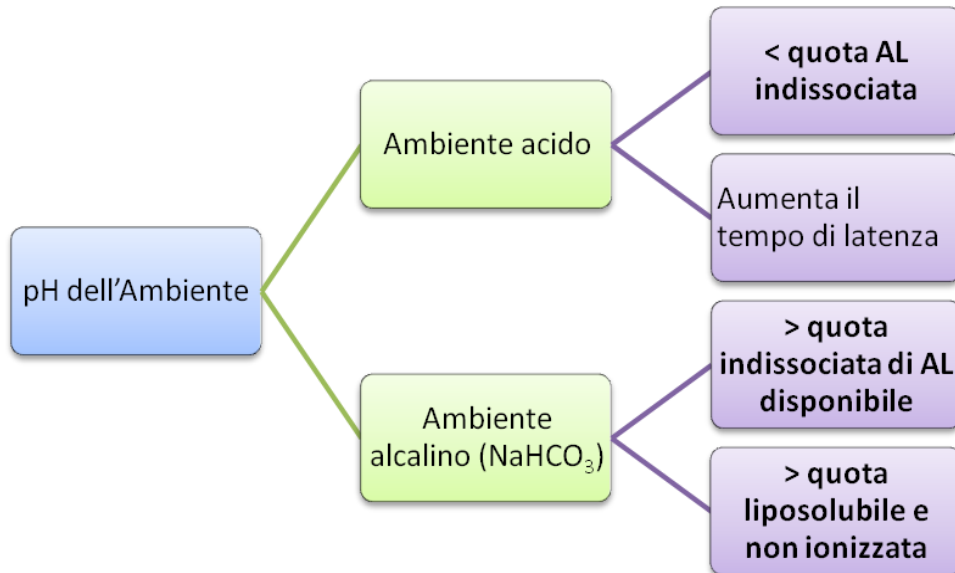
Il riassorbimento ematico degli AL dipende: dal sito d'iniezione, dalla dose, dall'associazione o meno ad un vasocostrittore, dalle proprietà fisico-chimiche di ciascun anestetico locale

La latenza di azione degli AL (onset time) influenza la scelta della metodica, in situazioni dove è richiesta un'anestesia immediata, o senza lunghi tempi di attesa.

Gli AL, per attraversare la membrana assoplasmatica devono essere in forma indissociata, una volta penetrati all'interno, è essenziale che essi si trasformino in forma dissociata per agire sul blocco dei canali del sodio.

La loro azione è potenziata da soluzioni tampone, che aumentano il pH.

Essistono due modi per aumentare il pH degli AL: aggiunta di CO₂ (carbonazione); aggiunta di bicarbonato (alcalinizzazione)⁸⁵.



Schema 15

pH plasmatico

Il pH plasmatico influenza numerosi fattori. L'acidosi infatti:

- riduce la soglia di tossicità neurologica e cardiaca degli AL;
- diminuisce la lipofilia aumentando la quota della forma libera;
- aumenta le concentrazioni plasmatiche degli AL ed in particolare quella della bupivacaina.

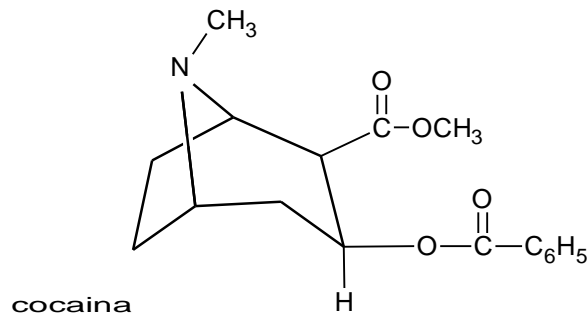
Anestesia locale temporanea.

Per molti millenni le foglie di eritroxilen coca sono state masticate dalle popolazioni che vivevano nelle Ande (cileni, boliviani, argentini, ecc), per le loro

proprietà (inibizione della fame, della sete, e della fatica). Venivano usate per lunghi attraversamenti a piedi ad elevate altitudini.

Le distanze infatti, venivano misurate in numero di foglie da masticare per sopperire alla fame, fatica e sete. Queste foglie, che contengono l'alcaloide cocaina, producevano un'insensibilità della bocca. L'alcaloide puro fu isolato verso la metà del 19° secolo, e nel 1884 Sigmud Freud e Karl Koller a Vienna, studiarono gli effetti fisiologici della cocaina⁸⁶, evidenziando anche che essa produceva un effetto anestetico locale se penetrava nei tessuti. Nel 1884 Hall introdusse l'anestesia locale in odontoiatria e nel 1885 Halsted ottenne blocchi nervosi iniettando cocaina attorno ai nervi⁸⁷. Nel 1905 venne prodotto il primo anestetico locale, la procaina, che era priva degli effetti tossici della cocaina⁸⁷.

Le ricerche sul sistema simpatico, prima chirurgiche, poi con l'aiuto della terapia neurale, diedero a Leriche⁸⁸ indizi interessanti sull'uso esteso dell'anestetico locale nella terapia del dolore. L'escissione chirurgica a scopo terapeutico del ganglio stellato, e la prima infiltrazione terapeutica, mostrarono lo stesso un effetto (coltello esangue del chirurgo)⁸⁸.



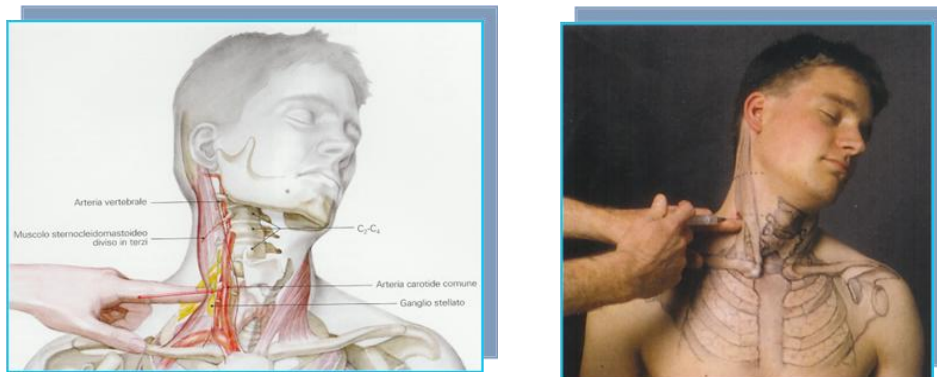
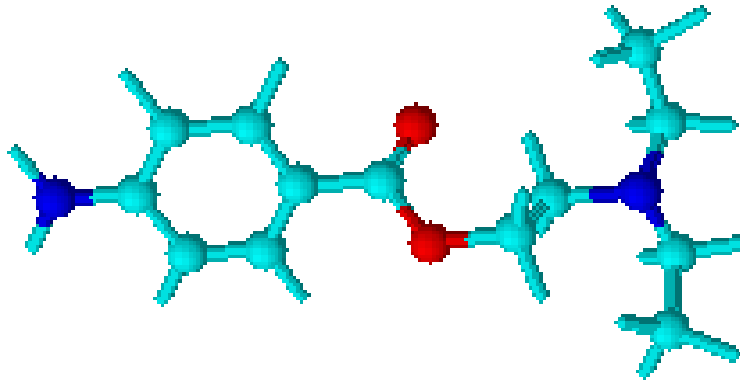


Figura 23 Infiltrazione ganglio stellato

Ferdinand Huneke⁸⁹ venne a contatto per la prima volta con la procaina nel 1925, quando iniettò a sua sorella, in preda ad un attacco di emicrania, un preparato contenente atofanile. Questo, era disponibile in due forme: atofanile puro per l'iniezione intravenosa, atofanile con aggiunta di procaina, per l'iniezione intramuscolare. Per sbaglio aveva iniettato il preparato intramuscolare in vena senza che si fosse manifestata la depressione cardiocircolatoria e l'emicrania svanì completamente. Alla ripetizione dell'iniezione di atofanile secondo le giuste indicazioni, non si verificò più l'effetto anti-emicrania; Huneke questa volta aveva usato il preparato endovenoso senza procaina. Egli trovò in tal modo la causa di queste due reazioni differenti nella vera sostanza efficace: la procaina⁷¹.

La procaina ha un tempo di azione breve ed una struttura esterica mentre gli altri anestetici utilizzati in seguito, quali per esempio la lidocaina, presentano una struttura amidica.



Struttura procaina

- Ossigeno
- Azoto
- Carbonio



Quantitativo di anestetico locale necessario per causare tossicità e sua correlazione con la lipossolubilità e potenziale

Tabella 8

Agente	Potenziale	Liposolubilità	Tossicità assoluta
Esteri			
Procaina	1	1,7	1
Clorprocaina	1,5	N/A	0,5
Tetracaina	10	76	10
Amidi			
Lidocaina	2	43	2
Prilocaina	2	25	1+
Mevicaina	2	21	1,5
Etidocaina	4	800	4
buvicaina	4	346	4

L'interruzione della trasmissione dello stimolo dura, a secondo il luogo di applicazione, 20 minuti per la procaina e 20 minuti per la lidocaina.

Effetti della procaina nella terapia neurale.

1) Reazione sui vasi sanguigni.

a) effetto simpaticolitico;

b) vaso dilatatore diretto (diethyl amino-etanolo) questo comportamento è differente tra lidocaina e procaina. L'iniezione di lidocaina provoca, dopo una vasodilatazione iniziale, una vasocostrizione sul luogo di applicazione. L'applicazione di lidocaina è controindicata in presenza di infiammazioni causate da batteri contrariamente a quella di procaina.

c) effetto positivo sulla permeabilità capillare (PABA): l'effetto sulla permeabilità dei capillari non si dimostra solamente sul capillare arterioso, dal

quale avviene la diapedesi eritrocitaria e la fuoriuscita di plasma (edema), ma anche nella parte venosa del sistema capillare dal quale avviene la diapedesi leucocitaria ⁷¹.

2) l'influenza sul potenziale di membrana

Stabilizzazione di membrana non solo della cellula nervosa ma di tutte le cellule dell'organismo⁷¹.

La sensazione di dolore (talamo-corticale) necessita di una stimolazione di neuroni afferenti corrispondenti. Accanto a stimoli esogeni (fisici e/o chimici), esistono stimoli endogeni quali istamina, serotonina, bradichinina, callicreina, e callidina, oligo e polipeptidi come la sostanza P, l'angiotensina, l'ossitocina, e la vasopressina che sono coinvolti nella mediazione e che di per sé possono scatenare il dolore. Secondo le ricerche di Fleckenstein^{90,91} il principio di azione delle varie sostanze scatenanti il dolore sta nella sensibilizzazione del nervo per una destabilizzazione della membrana della cellula nervosa. Il nervo si depolarizza per stimoli che solitamente rimangono sottosoglia. Gli anestetici locali impediscono questa riduzione del potenziale di membrana se vengono dati prima dell'applicazione dell'agente scatenante. La stabilizzazione della membrana significa, per la cellula nervosa, l'interruzione o blocco della trasmissione dell'impulso e del rilascio di neuro-trasmittitori. Se si considera che cellule diverse come le mast-cellule, dalla quale avviene la liberazione dell'istamina, l'anestetico locale si trasforma in antistaminico (con proprietà antistaminiche)⁹².

Nell'esperimento su animali si è riusciti ad alleviare, con iniezione endovenosa di procaina, un bronco-spasmo indotto dall'applicazione endovenosa di acetilcolina, istamina, e serotonina ⁷¹.

3) soppressione del fenomeno di Shwartzman- Sanarelli^{82,89,93}

4) miglioramento della saturazione dell'ossigeno (la cosiddetta soluzione cardioplegica di Eppendorf che contiene procaina). Questo fenomeno è dovuto all'effetto combinato di vasodilatazione per un effetto simpaticolitico, e

permeabilità dell'endotelio capillare, all'effetto vasodilatante del suo secondo prodotto di scissione, il dietil-amino-etanolo, associato alla permeabilità di ogni membrana con conseguente stabilizzazione dell'omeostasi elettrolitica dell'ambiente intra ed extra cellulare⁸¹.

Nonostante l'effetto di breve durata degli agenti anestetici, blocchi delle afferenze sensoriali spesso producono un sollievo del dolore che oltrepassa la durata dei blocchi. Si riducono così gli impulsi in uscita dalle cellule spinali, al disotto del livello critico, necessari per evocare il dolore. Questi blocchi inoltre potrebbero portare alla cessazione dell'auto-mantenimento e dell'attività di memoria, permettendo l'influsso di informazioni mediate dalle fibre di grosso calibro, in grado di chiudere ulteriormente il cancello, ritardando quindi la ricomparsa del dolore³.



Figura 24



Figura 25 30 sec post iniezione;



3 min dopo iniezione

Indicazioni all'utilizzo della procaina nella neural terapia

La procaina viene utilizzata per i dolori faciali, dolori post-erpetici (Herpes Zoster), dolori alla fronte, dolori oculari, acne, anosmia, eczema, rinite (secca ed allergica), sinusite (acuta e cronica), patologie allergiche (nasali e paranasali).

Anatomia e neurofisiologia

L'effetto terapeutico, della procaina nella neuralterapia, può essere spiegata studiando l'anatomia e la neurofisiologia del sistema simpatico e parasimpatico. Le fibre simpatiche decorrono parallelamente alle fibre del trigemino per l'innervazione delle ghiandole sudoripare della mucosa nasale, dei seni paranasali e della mucosa nasale.

I rami periferici del nervo trigemino decorrono a livello dei punti d'emergenza delle arterie anonime, insieme alla reticola simpatica afferente ed efferente periarteriosa, quindi l'iniezione ai punti d'emergenza provoca, accanto ad un'anestesia locale dei rami del V, una simpaticolisi, che a sua volta provoca, per via riflessa, un miglioramento dell'irrorazione sanguigna delle corrispondenti aree, per via efferente in direzione periferica, per via afferente in direzione centrale.

I nuclei del nervo trigemino sono connessi con i nuclei del VII, IX, X, XI attraverso la formazione reticolare e con il sistema somatosensitivo e somatomotorio attraverso la stessa via.

Si spiegano così ad es. le contrazioni muscolari del tratto alto cervicale fino a C3 e le irritazioni dei nervi occipitale, grande e piccolo, come risposta motoria sensitiva all'irritazione del trigemino per sinusite cronica; un ulteriore esempio è rappresentato dalla sindrome seno bronchiale che si può sviluppare in corso di sinusite cronica per irritazione del nervo Vago, come pure durante l'eruzione della dentatura decidua si possono presentare diarree spiegabili neuro-fisiologicamente con le connessioni trigemino (denti) – Vago (intestino)⁷¹.

Utilizzo clinico della procaina nel controllo del dolore cranio faciale

3. Scopo della ricerca

Nel nostro studio, sono stati trattati, presso il reparto di protesi e disturbi cranio-mandibolari della clinica odontoiatrica dell'Università di Sassari, 20 pazienti che presentavano cefalee tensive, sindromi mio-fasciali, coinvolgenti il tratto cranio cervicale, emicranie senza aura, algie dei muscoli masticatori da patologie dell'articolazione temporo-mandibolare. La patologia di questi pazienti è stata diagnosticata dal centro Cefalee dell'Università di Sassari e dell'U.O. di neurologia e stroke unit di Nuoro dove viene anche effettuato il controllo sul decorso della sintomatologia dopo le infiltrazioni, da noi effettuate, con scadenze trimestrali. Altri pazienti, invece, con problematiche ATM (diagnosticate secondo il protocollo dell' European Academy of Cranio-Mandibolar Disorders), vengono direttamente seguiti dal nostro centro. Tutti i pazienti giunti alla nostra attenzione sono stati sottoposti a visita odontostomatologica con particolare riguardo alle malattie dell'ATM.

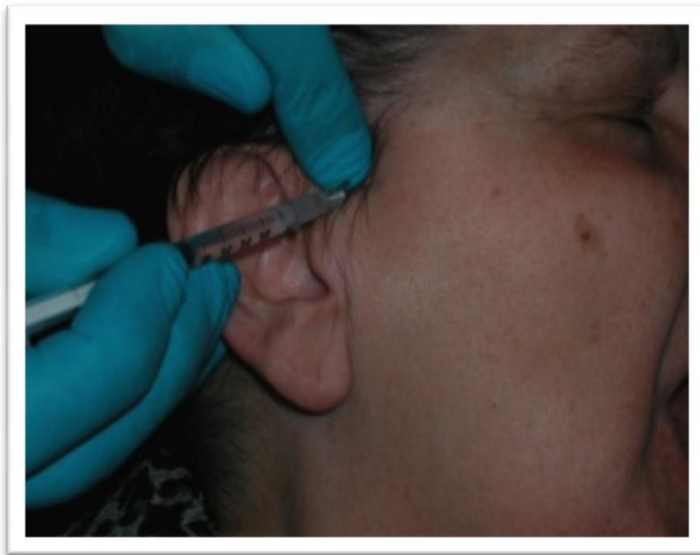
La nostra attenzione si è rivolta al controllo della sintomatologia dolorosa dopo terapia neurale.

I pazienti sono stati trattati con infiltrazioni di procaina nelle zone grilletto dei muscoli interessati o, a seconda della necessità, con infiltrazioni dirette nei tronchi nervosi trigeminali o dei nervi occipitali o intra-articolari e sono stati monitorati e seguiti durante la terapia, attraverso EMG, stabilometria e compilazione di un diario del dolore.









4. Materiali e Metodi

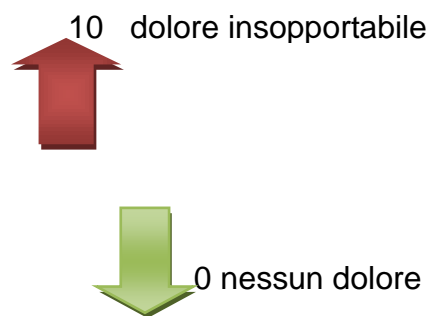
Per valutare le eventuali modifiche dell'atteggiamento posturale del paziente, in seguito a terapia infiltrativa con procaina e contemporaneamente valutare i cambiamenti del tono muscolare ed in generale, dell'equilibrio tra i muscoli elevatori della mandibola abbiamo sottoposto i pazienti ad esame stabilometrico ed EMG.

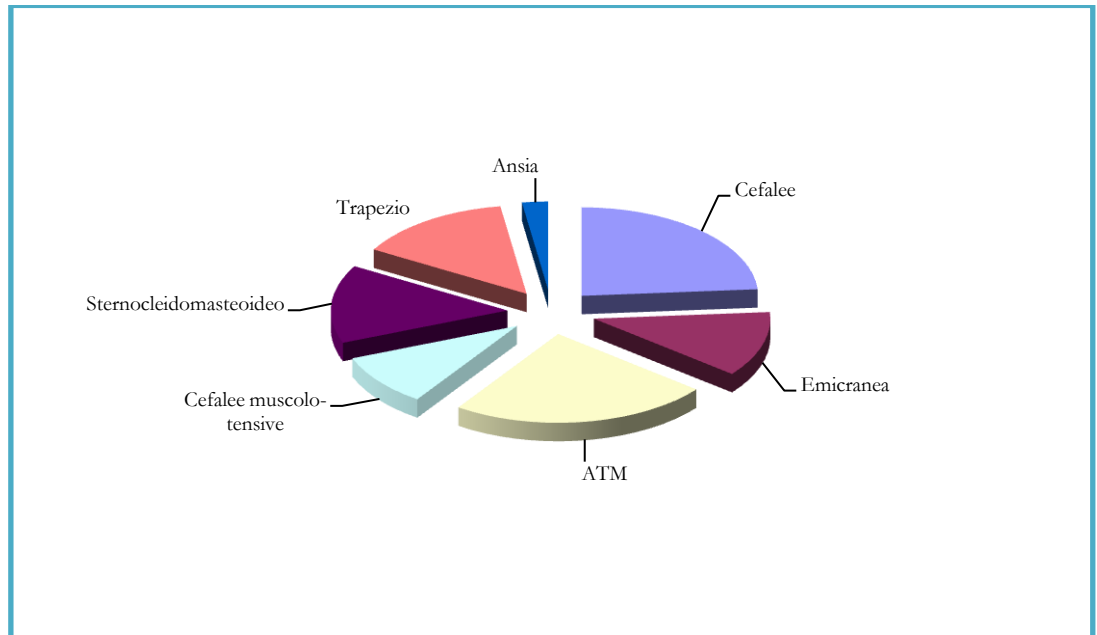
Popolazione campionata

È stato campionato un gruppo di 20 soggetti di età compresa tra i 16 ed i 50 anni di entrambi i sessi (18 donne e 2 uomini). Tutti i soggetti presentavano algie cervico-facciali diagnosticate. Per ogni soggetto è stata compilata una scheda d'anamnesi generale, e la compilazione del diario del dolore secondo la scala numerica verbale (VNS)

Scala numerica verbale (VNS)

La scala numerica verbale è una scala di valutazione del dolore e viene facilmente compresa dal paziente, in quanto il livello di dolore è rappresentato da un semplice numero compreso da 0 a 10





Stabilometria

L'esame stabilometrico è stato eseguito utilizzando la pedana BioPosturalSystem 3.2., ed abbiamo utilizzato il protocollo dell'Association Française de Posturologie" (AFP):

- a) Il soggetto dovrebbe stare sulla piattaforma senza scarpe, a talloni uniti e con piedi divaricati di 30° .
- b) Nella stanza in cui si effettua la misura non devono esserci sorgenti sonore che possano fornire un qualche orientamento spaziale al soggetto in esame; il livello di rumore nella stanza dovrebbe preferibilmente rimanere al di sotto dei 40 dB.
- c) La stanza dovrebbe avere dimensioni minime di 3x4 m e la piattaforma dovrebbe stare ad una distanza non inferiore ad 1 m da qualsiasi parete.

d) Durante la misura ad occhi aperti, il soggetto dovrebbe guardare ad una mira luminosa di 5 cm di diametro posta ad una distanza di 3 m di fronte a lui.

e) Il campo visivo periferico dovrebbe fornire al soggetto il riferimento della direzione verticale e la stanza dovrebbe avere una illuminazione diffusa di almeno 40 lux.

Il tempo di registrazione, cioè la durata del test, è un parametro molto importante del protocollo di misura, che ha tra l'altro ripercussioni sulla stazionarietà delle misure effettuate a causa dell'insorgenza, alla lunga, della fatica o del non comfort nel soggetto in esame. La Società Internazionale di Posturografia suggerisce di registrare il segnale posturografico per 60 s e di non tenere conto dei primi 10 s nell'analisi del segnale. Questo per lasciare esaurire il "tempo di assestamento iniziale" eventualmente presente, e poter così considerare stazionario il segnale nell'intervallo considerato.

Per avere una normalizzazione delle registrazioni è stato chiesto ai soggetti di assumere una posizione eretta naturale, con le braccia stese lungo il corpo, lo sguardo rivolto all'orizzonte, mantenendo la bocca con i denti a contatto, senza forzare il morso, per tutta la durata della registrazione, nonostante in condizioni normali i denti presentino uno spazio libero fisiologico.

I test di sensibilizzazione inseriti nel nostro programma sono stati:

1. **occhi aperti/occhi chiusi:** per la valutazione del sistema visivo ed oculomotore

2. **bocca chiusa/svincolo occlusale(occhi aperti/ occhi chiusi)::** per la valutazione dell'occlusione e di tutto il sistema stomatognatico

3. **capo retroflesso/ svincolo occlusale (occhi aperti/ occhi chiusi):**

per la valutazione della propriocezione vertebrale

Tra un esame e l'altro, vi era un lasso temporale di circa 5 minuti, dove il paziente era invitato ad assumere una posizione rilassante (in piedi o seduta).

L'ausilio della pedana stabilometrica è necessario per qualificare le oscillazioni posturali del paziente in ortostasi mentre è fermo, ed analizzare le strategie utilizzate per mantenere tale posizione, quantificando il contributo delle varie componenti del sistema tonico posturale.

Lo strumento si compone di un piano liscio, duro che è collegato a tre sensori disposti a formare un triangolo equilatero che rilevano la posizione della proiezione al suolo del baricentro, inviando le informazioni ad un elaboratore che le rappresenta sul monitor, e la visualizza nell'arco di tempo in cui viene condotto l'esame. La rappresentazione grafica delle oscillazioni del baricentro corporeo vengono rappresentate da un gomitolo, che è il risultato di tutti gli spostamenti nel tempo.

L'interpretazione del statokinesiogramma può sembrare molto complicata in prima analisi, mentre è sufficiente controllare attraverso i seguenti parametri :

- che il soggetto sia ben stabile (param. Superficie)
- che sia ben centrato sopra il suo poligono (X-medio)
- che non consumi troppa energia (LFS)
- che i muscoli del polpaccio abbiano una tensione normale(VFY)
- che si serva bene della vista per reggersi in piedi (QR)

Gli indici presi in considerazione nel nostro studio sono stati:

parametri di superficie: ampiezza del gomitolo

Tabella 9 Valori normali del parametro di superficie

Superficie	Occhi aperti	Occhi chiusi
Media	91	225
Limite inferiore	39	79
Limite superiore	210	639

I limiti di normalità sono calcolati al rischio $p < 0,05$ Unità di misura: mm²

LFS

Rappresenta la lunghezza del gomito posturale in funzione della sua superficie, fornisce

utili informazioni sulla precisione del controllo posturale e soprattutto della fatica che il soggetto sostiene.

Tabella 10 Valori medi del parametro LFS

Parametro LFS	Occhi aperti	Occhi chiusi
Media	1	1
Limite inferiore	0,72	0,70
Limite superiore	1,39	1,44

I limiti di normalità sono calcolati al rischio $p < 0,05$

Indice di Romberg

L'indice di Romberg è il rapporto fra la superficie del gomito posturale ad occhi chiusi e la superficie sempre del gomito posturale ad occhi aperti.

Questo indice fornisce utili indicazioni sull'influenza del sistema visivo ed oculomotorio sulla postura.

Tabella 11 Valori medi del quoziente di Romberg

Quoziente di Romberg	Occhi chiusi
Media	249
Limite inferiore	112
Limite superiore	677

I limiti di normalità sono calcolati al rischio $p < 0,05$

EMG

I pazienti, i quali sono stati fatti accomodare in una stanza per quanto possibile confortevole con caratteristiche di luminosità e rumorosità che non vengono avvertite da loro come fastidiose, sono stati fatti sedere in posizione eretta senza supporto per schiena e testa (*natural head posture*) con le gambe ad angolo retto e le piante dei piedi ben poggiate per terra; le mani vengono tenute in grembo. Ai soggetti è stato chiesto di guardare dritto davanti a sé all'infinito.

Durante la registrazione i pazienti sono stati invitati ad effettuare una massima contrazione volontaria dei muscoli elevatori della mandibola.

Gli elettrodi di superficie bipolari sono stati posizionati sul ventre dei muscoli parallelamente alla direzione delle sue fibre (per ridurre l'impedenza la pelle sarà pulita attentamente con alcool prima della disposizione dell'elettrodo)

⁹⁴.

Sono stati utilizzati:

- 4 elettrodi bipolari monouso (Duo-Trode, Myo-Tronics, Seattle, WA Usa) posti in corrispondenza dei ventri muscolari palpato durante il serramento volontario,
- 1 elettrodo di riferimento collocato sulla fronte.
- 4 degli 8 canali di un elettromiografo computerizzato (De Götzen, Legnano - Milano);

I potenziali EMG sono stati raccolti, amplificati, digitalizzati, filtrati e registrati per le successive analisi.

Utilizzando il software dell'elettromiografo, i potenziali EMG sono stati rettificati (*root mean square*) e mediati ogni 25ms. I valori sono stati espressi in percentuale dei valori di taratura ($\mu\text{V} / \mu\text{V} \times 100$), ed è stato quindi calcolato l'indice POC (Percent Overlapping Coefficient), un indice della simmetrica distribuzione dell'attività muscolare determinata dall'occlusione, e l'indice TORS, (un indice della possibile presenza di torque della mandibola).

Il segnale EMG analogico viene amplificato con un gain di 150, un'ampiezza di banda da 0 a 10 kHz e un campo di variazione d'input da 0 a 1000 micron Volt (da picco a picco), usando un amplificatore differenziale con un *high common mode rejection ratio* (CMRR=105 dB nel range 0-60 Hz, con valori soglia d'impedenza di 10 gigaohm). Il segnale viene digitalizzato (risoluzione a 12 bit, 2230 Hertz sampling frequency), e filtrato (filtri *high-pass* e *low-pass* di Butterworth) per eliminare il rumore tra 0 e 60 Hz, gli artefatti di movimento, la corrente passante negli elettrodi e ogni altra interferenza elettrica ambientale.

Lo strumento è interfacciato con un computer il quale riproduce i dati graficamente.

I segnali sono discriminati ogni 50 millisecondi e vengono calcolati come radice quadratica media (*root mean square* o r.m.s.) dell'ampiezza (in μV). L'elettromiografo è stato tarato per un valore massimo di registrazione di 500 μV .

La lettura dell'elaborazione del segnale elettromiografico si basa sui seguenti indici adimensionali:

1. **indice di asimmetria:** compara l'attività muscolare espressa dai muscoli omologhi nei due antimeri
2. **indice di attivazione:** analizza l'intensità dell'attività muscolare espressa dai masseteri verso i temporali
3. **indice di torsione:** indica l'eventuale torsione cui è sottoposta la mandibola, in dipendenza del momento dovuto alla coppia di tensione prodotta dall'attività del muscolo massetere destro e temporale sinistro e viceversa
4. **fatica muscolare:** indice di efficienza muscolare mediante analisi dello spettro di frequenza dei segnali

Indice di asimmetria

L'**indice di asimmetria** analizza l'intensità dell'attività muscolare espressa dai masseteri verso i temporali, prende come riferimento il valore espresso in microVolt del segnale elettromiografico dei muscoli massetere e temporale omolaterali e lo confronta col valore dell'attività dei controlaterali.

L'indice di asimmetria è compreso in un intervallo che va da -100% a +100%. Il segno negativo indica dominanza dell'antimero di sinistra; il segno positivo dominanza dell'antimero di destra. In soggetti adulti e sani i valori medi di simmetria sono compresi tra $9.39 \pm 7.43\%$

Indice di attivazione

L'**indice di attivazione** analizza l'intensità dell'attività muscolare espressa dai masseteri verso i temporali, da informazioni sull'area di prevalenza dei contatti e da un'idea della localizzazione del baricentro occlusale in funzione dell'attività muscolare

L'indice di attività è compreso in un intervallo da -100% a $+100\%$, dove il segno negativo indica la prevalenza dei temporali, il segno positivo quella dei masseteri. I valori medi di attività sono: di $15\pm 9\%$ in caso di prevalenza dei masseteri e di $-15\pm 9\%$ in caso di prevalenza dei temporali

Indice di torsione

L'indice che descrive l'azione di torsione delle forze muscolari a carico della mandibola è l'**indice di torsione**. L'indice (\mathbf{TO}_{tot} , indice di torsione totale) viene calcolato considerando il valore medio espresso in microVolt nell'intervallo di tempo considerato

L'indice è compreso tra -100% e 100% con valori negativi per indicare una deviazione della mandibola a sinistra, positivi a destra. Il valore medio, è $9.47 \pm 7.19\%$.

5. Risultati e Discussione

Il nostro studio monocentrico si è prefissato di valutare l'efficacia della terapia analgica con procaina nei dolori cervico faciali di varia origine. Le variabili da noi controllate sono state:

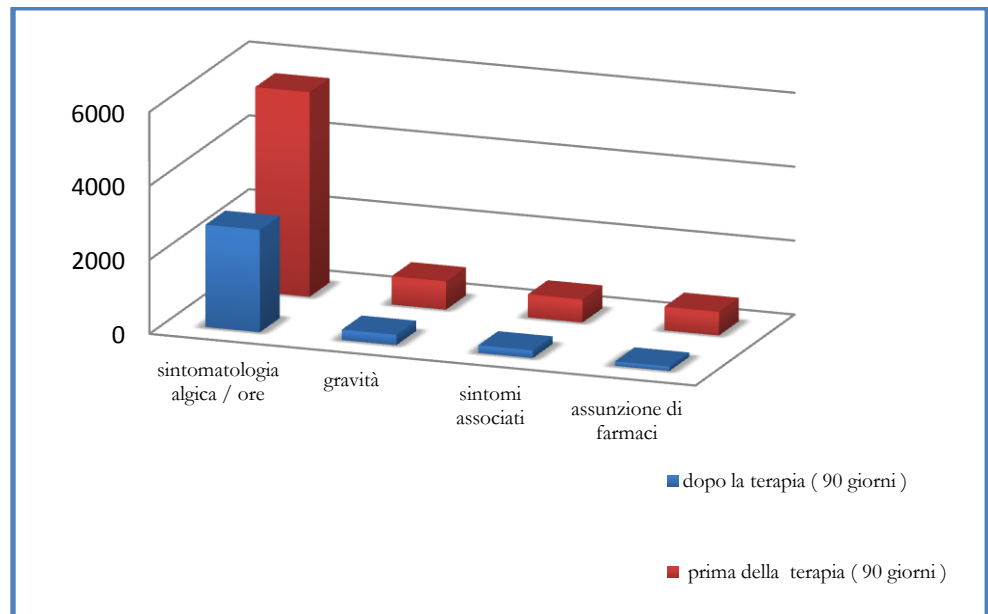
1. Diario del dolore
2. Esame stabilometrico
3. EMG

L'utilizzo della procaina ha contribuito al controllo della sintomatologia algica dei nostri pazienti. Possiamo affermare, dopo il confronto dei dati ottenuti dai diari del dolore, prima e dopo terapia, che:

- a) la sintomatologia algica è quasi del tutto dominata in: 9 pazienti su 20

Infatti il grafico che mette in relazione i 90 giorni da noi considerati prima della terapia con i 90 giorni post-terapia evidenzia il netto miglioramento del quadro clinico

Grafico 1 Rappresentazione grafica del diario del dolore



- b) è notevolmente diminuita in: 8 su 20 pazienti
- c) è rimasta invariata in: 3 su 20 pazienti anche se si è verificato un miglioramento della sintomatologia che però non assume la significatività dei casi precedenti.

L'andamento clinico dei nostri pazienti viene evidenziato dalle strategie farmacologiche utilizzate per il controllo del dolore; infatti se osserviamo il diagramma che rappresenta l'assunzione dei farmaci durante il periodo della nostra osservazione possiamo dedurre come i pazienti assumano meno farmaci; si deduce che questa sia inversamente proporzionale al miglioramento della sintomatologia .

Per quanto riguarda i sintomi associati, abbiamo ottenuto anche su questo versante un miglioramento della situazione in proporzione al controllo della sintomatologia algica, la spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere attribuita all'azione simpaticolitica della procaina.

L'esame stabilometrico è stato eseguito solamente su 18 pazienti su 20, in quanto due pazienti non erano in condizioni di poter effettuare l'analisi per problematiche legate all'età e/o allo stato psicofisico dipendente dalla sintomatologia dolorosa.

Abbiamo preso in considerazione i valori LSF prima della terapia e dopo la terza infiltrazione

I risultati ottenuti, sono stati:

4 pazienti con miglioramento LSF

10 pazienti con valori di LSF invariati

4 pazienti con peggioramento del valore di LSF

Questi risultati sono stati interpretati come poco significativi alla luce della grande dispersione dei campioni.

Se consideriamo invece le patologie collegate alle algie-cranio-cervico-facciali, i pazienti (4) che hanno ottenuto un miglioramento dei parametri stabilometrici presentavano anche zone trigger a livello dei muscoli

sternocleidomastoideo e trapezio e quindi dei muscoli che collaborano al mantenimento della postura³⁵.



Figura 26 Pedana stabilometrica prima della terapia



Figura 27 Pedana stabilometrica dopo terapia

I dati EMG da noi considerati (potenziale in μV e Impact, dei muscoli masseteri e temporali) mostrano come 10 pazienti su 20 che lamentavano zone trigger su muscoli posturali, trapezio e sternocleidomastoideo, dopo terapia, miglioravano le performance muscolari anche dei muscoli elevatori della mandibola ^{95,96}.

4 pazienti, pur ottenendo risultati soddisfacenti dal punto di vista sintomatologico, non mostravano elettromiograficamente nessun miglioramento, abbiamo ipotizzato che questo potesse dipendere dal fatto che entrambi erano portatori di apparecchi ortodontici fissi, la trazione dei quali potesse interferire con il controllo propriocettivo e che quindi potesse alterare la risposta muscolare; oppure le sensazioni algiche o interferenti in genere potessero diminuire la risposta muscolare allo stimolo nervoso.

6 pazienti che lamentavano solamente cefalea muscolo-tensiva oltre che alle problematiche legate all'articolazione temporo-mandibolare evidenziavano un miglioramento delle performance muscolari per il diretto impatto della terapia sui muscoli.

6. Conclusioni

In conclusione, il procedimento impiegato in questo studio per la valutazione dell'efficacia terapeutica della procaina sul controllo del dolore cervico-faciale ha evidenziato come con questo farmaco si possano ottenere risultati soddisfacenti, evitando quindi per quanto possibile l'utilizzo dei farmaci standard che come universalmente appurato in letteratura^{82,86,87} possiedono svariati effetti collaterali.

Riconosciamo comunque che con studi più approfonditi dal punto di vista epidemiologico si potrà in futuro evidenziare l'esatta indicazione e utilizzo della procaina e quindi della terapia neurale nelle diverse sindromi algiche nel distretto cranio-cervico-faciale.

Bibliografia

- 1) Mannion & Woolf, The Clinical Journal of Pain, 2000
- 2) Molina: Concetti fondamentali di gnatologia moderna. Riccardo Ilic Editore srl, 1988 pag 170
- 3) Mongini: il dolore craniofaciale: fisiopatologia e terapia. Ed. UTET 1994 Torino pp. 5-15
- 4) Melzack R.,and Wall,P.D., Pain mechanisms: a new theory, Science, 150 (1965) 971-9
- 5) Melzack R., Wall P.D., La sfida del dolore, eds Piccin Padova 1988, pp.51-63
- 6) Bell WE: Orofacial Pains: Classification, Diagnosis, Management, ed. 3. Chicago, Year Book 1985
- 7) Okeson JP: Disordini Tempomandibolari e Dolore Orofaciale. La Clinica Odontoiatrica del Nord America , rivista quadrimestrale Vol.26 numero 1, Piccin Editore Padova 1992 pp 37-40
- 8) Gibbs CH, Mahan PE, Wilkinson TM, et al: EGM activity of the superior belly of the lateral pterygoid muscle in relation to other jaw muscles. J Prosthet Dent 51:691, 1984
- 9) Mahan PE, Wilkison TM, Gibbs CH ,et all.:Superior and inferior lateral pterygoid EMG actyvit at basic jaw position . J.Prosthet Dent. 51:710,1983
- 10) McNamara JA: the independent functions of the two heads of the lateral pterygoid muscles. Am J Anat 138:197, 1973
- 11) Okeson JP: Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion, ed 2 St. Louis, C.V. Mosby, 1989, pp3-26
- 12) Nitzan DW: The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibolar joint disc displacement: a theoretical concept. J Oral Maxillofac Surg 2001; 59:36-45
- 13) Okeson JP(ed): Orofacial pain. Guidelines for assessment, diagnosis an management. The American Academy of Orofacial Pain, Quintessence, Chicago, 1996

- 14) Burch JG : Activity of the accessory ligaments of the temporal mandibular joint. *J. prosthetic dent.* 1970; 24: 621-628
- 15) Spalteholz – Spanner: *Handatlas der Anatomie des Menschen . teil 1.* Amsterdam- HAARLEM, Schlette en HOLKEMA NV, 1971, pp 338-339
- 16) Schmolke, C. (1994): The relationship between TMJ capsule, articular disc and jaw muscles. *Journal of Anatomy*, 184: 335-45.
- 17) Loughner BA, Larkin LH, Mahan PE Discomalleolar and anterior malleolar ligaments: possible causes of the middle ear damage during temporomandibular joint surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 68, (1989) 14±22
- 18) Pinto OF (1962) A new structure related to the temporomandibular joint and middle ear. *Journal of Prosthetic Dentistry* 12, 95-103.
- 19) Sicher H: *Oral anatomy.* St. Louis CV Mosby Co, 1980, pp 183-189, 532
- 20) Tl Hansson: Craniomandibular disorders and sequencing their treatment *Australian prostodontic journal* 1988;2
- 21) Tanaka T: A rational approach to the differential diagnosis of arthritic disorders. *J Prosthet Dent* 1986; 8:727-731
- 22) Bezuur J.N, Habets L.L., Hansson T.L., The recognition of craniomandibular disorders; condylar symmetry in relation to myogenous and arthroogenous origin of pain.: *Journal of oral Rehabilitation*, 1989, vol. 16, pagg. 257-260
- 23) Naeije M, Hansson TL. Electromyographic screening of myogenous and arthroogenous TMJ dysfunction patients. *J Oral Rehab* 1986; 13:433-441
- 24) Hansson T. & Nordstrom B., Thickness of the soft tissue layers and articular disk in temporal mandibular joints with deviations in form *Acta Odont. Scand.* 35, 1986. 281-288
- 25) Farrar W.B, W.L. Mc Carthy: *A clinical outline of temporomandibular joint diagnosis and treatment.* Montgomery Wolker printing Co. 1983

- 26) Farrar W.B: Characteristics of the condylar path in internal derangements of the TMJ. *J Prosthet Dent* 28:629 1972
- 27) Palacios E., Valvassori, Shannon, Reed: *Magnetic Resonance of the Temporomandibular Joint* 1990. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- 28) Dawson EP: *Evaluation, diagnosis and treatment of occlusal problems*. Second Edition. The C.W. Mosby Company Saint Louis 1989
- 29) Simons DG: *Muscle Pain Syndromes* 1989. In Fricton J.R. Awad E.(eds); *Myofascial Pain and Fibromyalgia*. New York Raven Press, 1990
- 30) Fisher AA: Documentation of Myofascial trigger points. *Arch. Phys. Med Rehab* 69:286-291, 1988
- 31) Fricton J.R.: Terapia clinica del dolore miofasciale. *La Clinica Odontoiatrica del Nord America*, rivista quadrimestrale Vol.26 numero 1, Piccin Editore Padova 1992 pp 37-40
- 32) Simons DG: Myofascial trigger points: A need for understanding. *Arch. Phys. Med Rehab* 62:97-99 1981
- 33) Travell J., Simons DG: *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, pp. 63-158
- 34) McCain G.A, *Chronic Musculo Skeletal Pain Syndromes-Overlapping Features of Myofascial Pain and Fibromyalgia(abs)* 7th World Congress on Pain, Iasp Publications, Seattle, 495, 1993a
- 35) Larsson S. E., Bodegard L., Henriksson K.G., Óberg P.Å., *Chronic trapezius myalgia. Morphology and blood flow studied in 17 patients*, *Acta Orthop. Scand.*, 61:394-398, 1990
- 36) Mense S., *Neurophysiology of muscle in relation to pain*, in Vaeröy H., Merskey H. (eds), *Progress in Fibromyalgia and Myofascial Pain*, Elsevier Science Publishers B. V., 23-39, 1993
- 37) Yumus MB., Kalyan-Raman U, Kalyan- Raman K et all. : Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. *Am. J. Med.* 81:34-43, 1987

- 38) Miehke K., Schulz G.: So called muscular rheumatism. *Internist*. 2:447-453, 1961
- 39) Lund N., Bengtsson A., Thorborg P.: Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand. J. Rheum.* 15:165-173, 1986
- 40) Mao J., Osborn J.W., Stein R.B.: The fiber type and composition of mammalian jaw muscles: A review, *J. Craniomandib. Disord. Facial oral pain*, 6:192-201, 1992
- 41) Simons, D.G., Travell, J.G., Simons, L.S., 1998, second ed, Travell and Simons: myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual, vol.1. Williams and Wilkins, Baltimore.
- 42) Olesen J: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 8(suppl.): 7,1988
- 43) Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986;73:359-362.
- 44) Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. International Headache Society criteria. *Neurology* 1994; 44(Suppl 4):6-10.
- 45) Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study in 230 patients with diagnostic implications. *Neurology* 2002;58:354-361.
- 46) Bahra A, May A, Goadsby PJ. Diagnostic patterns in cluster headache. In: Olesen J, Goadsby PJ, editors. *Cluster Headache and Related Conditions*. Oxford: Oxford University Press 1999: 61-65.
- 47) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen J. Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. *Pain* 1999;79:201-205.
- 48) Clark GT, Sakai S, Merrill R, Flack VF, McCreary C. Cross-correlation between stress, pain, physical activity, and temporalis muscle EMG in tension-type headache. *Cephalalgia* 1995;15:511-518.
- 49) Ho AC, Sergott RC, Regillo CD, et al. "Color Doppler hemodynamics of giant cell arteritis." *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 938-45

- 50) Weyand CM, Goronzy JJ. Giant cell arteritis as an antigen-driven disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1995 ; 21 : 1027-39
- 51) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994 Feb;37(2):187-92
- 52) Hill LM, Hastings G. Carotidynia: a pain syndrome. *J Fam Pract* 1994; 39: 71-75.
- 53) Carli G, dolore cronico e iperalgesia. In: Tiengo M. *Il dolore*. Ed Springer 1999: 1-12 Jules
- 54) Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64
- 55) Linskey ME, Jho HD, Jannetta PJ. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia caused by vertebrobasilar compression. *J Neurosurg.* 1994 Jul;81(1):1-9
- 56) Jannetta PJ Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. 1967 *J Neurosurg.* 2007 Jul;107(1):216-9
- 57) Jannetta PJ. Observations on the etiology of trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, acoustic nerve dysfunction and glossopharyngeal neuralgia. Definitive microsurgical treatment and results in 117 patients. *Neurochirurgia (Stuttg).* 1977 Sep;20(5):145-54
- 58) Graff-Radford S.B, Solberg W.K.: Atypical odontalgia. *J. Cal. Dent. Ass,* December 1986, pag. 27
- 59) Cruccu G e coll., Idiopathic and symptomatic trigeminal pain, *J. Neurol. Neurosurg. Pschychiatry,* 53:1034-1042, 1990
- 60) Tagliatela P., Soria J.M., Caironi V., Moiana A. and Bertuzzi S.: Compromised generation of GABAergic interneurons in the brains of *Vax1*^{-/-} mice". *Development* 2004. 131 (17): 4239-4249.

- 61) Sessle B. J., Yu X.M., Huj.W., Trigeminal brainstem neuronal plasticity induced by application of inflammatory irritant to cutaneous and deep tissues (abs) 7th World Congress on Pain ,Iasp Publication, Seattle, 28 1993b
- 62) Sessle B. J., Anatomy, physiology and pathophysiology of orofacial pain, in Jacobson A.L, Donlon W.C.(eds), Headache and facial pain, Raven Press, New York, 1-24,1990
- 63) Hu J. W.,Dostrovsky J. O.,Sessle B., Tooth pulp deafferentation is associated with functional alterations in the properties of neurons in the trigeminal spinal tract nucleus, J. Neuroph., 56: 1650-1668, 1986
- 64) Mongini F., Caselli C., Macrì V., Tetti C., Thermographic findings in cranio-facial pain, Headache, 30:497-504, 1990
- 65) Sessle B.J., Physiology of the trigeminal system, in Fromm G.H., Sessle B.J (eds), Trigeminal neuralgia: current concepts regarding pathogenesis and treatment, Butterworth-Heinemann, London,72-104, 1991
- 66) Bonica J.J., Casualgia and other reflex sympathetic dystrophies, in Bonica J.J., Liebeskind J.C., Albe-Fessard D.G.(eds), Advances in pain research and therapy, raven press, New York, vol.3, 141-166, 1979
- 67) Casale R., Glynn C.J., Scarzella G., The role of the sympathetic skin response (SSR) in the investigation of the patient with sympathetically maintained pain, in Bond M.R., Charlton J.E., Wolf C.J.(eds), proceedings of the VIth World Congress Pain, Elsevier Science publishers B.V., 395-398, 1991
- 68) Melzack R., Wall P.D., La sfida del dolore, eds Piccin Padova 1988, pp.51-63
- 69) Pertes R.A., Heir G.M., Dolore orofacciale cronico, approccio pratico alla diagnosi differenziale. La Clinica Odontoiatrica del Nord America, rivista quadrimestrale Vol.26 numero 1, Piccin Editore Padova 1992 pp 143-163
- 70) Sessle B. J., Hu J.W., Amano N.,et al.,Convergence of cutaneous, tooth pulp ,visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and non-

nociceptive neurones in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain, *Pain*, 27:219-235, 1986

- 71) Hans Barop: Manuale e atlante di terapia neurale secondo Huneke Edi. Ermes 2003, pp. 5-20
- 72) Dworkin S.F., Burgess JA: Orofacial pain of psychogenic origin: Current concepts and classification. *J. Am. Dent. Assoc.* 115: 565, 1987
- 73) Harrison: Principi di medicina interna. 14° edizione, MacGraw-Hill Librai Italia srl, Editore Milano 1999
- 74) Ray WA : Inibitori selettivi della COX-2 e rischio di grave patologia coronarica. *Lancet* 2002;360:1071-3
- 75) Smith C.J., Zhang Y., Koboldt C.M., Muhammad J., Zweifel B.S., Shaffer A., Talley J.J., Masferrer J.L., Seibert K., Isakson P.C.: Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 95,22,13313-13318, USA, Oct. 27 1998
- 76) Maritano: Dolore e dolori: manuale di diagnosi e terapia. C G Edizioni Medico Scientifiche Torino 2003 pp 245-455
- 77) Deeks J.J., Smith L.A., Bradley M.D.: efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *B.M.J.*, 325, 619, 2002
- 78) Mamdani M., Rochon P.A., Juurlink D.N., Kopp A., Anderson G.M., Naglie G., Austin P.C., Laupacis A.: Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *B.M.J.*, 325, 624, 2002
- 79) Graham DJ: Rischio di infarto miocardico acuto e morte cardiaca improvvisa in pazienti trattati farmaci antinfiammatori selettivi e non selettivi per la ciclo-ossigenasi II: un caso-controllo *Lancet* 2005;365:475-81

- 80) Mongini: il dolore craniofaciale: fisiopatologia e terapia. Ed. UTET 1994 Torino pp.159-190
- 81) Krohn E, Stinner B, Fleckenstein M, Gebhard MM, Bretschneider HJ. The cardioplegic solution HTK: effects on membrane potential, intracellular K⁺ and Na⁺ activities in sheep cardiac Purkinje fibres. *Pflugers Arch.* 1989 Dec;415(3):269-75
- 82) H. Tilscher, M. Eder. Infiltraciones terapéuticas. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona, 1994
- 83) http://www.septodont.ca/Septodont/english/other/cea_dh01.html
- 84) Wong K, Strichartz GR, Raymond SA. On the mechanisms of potentiation of local anesthetics by bicarbonate buffer: drug structure-activity studies on isolated peripheral nerve. *Anesth Analg.* 1993 Jan;76(1):131-43.
- 85) Bromage PR, Nickel PM. Comparison of lidocaine hydrocarbonate and lidocaine hydrochloride for epidural blockade. *Anesthesiology.* 1986 Jan;64(1):126-7.
- 86) Freud S.. Sulla cocaina (a cura di R. Byck). Roma, Newton Compton Editori 1979
- 87) Armocida G., Zanobio B. - Storia della Medicina. Masson, Milano 2003
- 88) Leriche R. Disadvantages of general vasodilator drugs in the treatment of arteritis and the superiority of local hyperemic drugs. *Presse Med.* 1955 Nov 9;63(74):1513.
- 89) Fischer, Lorenz. Terapia neural según Húneke. Ed Hipócrates Verlag Stuttgart. México. 2000
- 90) Fleckenstein A.; The mechanism of excitation and inhibition of excitation with special reference to novocaine. *Anaesthesist.* 1954 Feb;3(1):15-9.
- 91) Kohlhardt M, Bauer B, Krause H, Fleckenstein A. Differentiation of the transmembrane Na and Ca channels in mammalian cardiac fibres by the use of specific inhibitors. *Pflugers Arch.* 1972;335(4):309-22.
- 92) <http://www.carlomasci.it/farmaci/prontuario.htm#top>

- 93) Dr. F. Rivera Medicina de las regulaciones biocibernéticas. Medicinas complementarias. Madrid, 1992
- 94) Ferrario, V.F. & Sforza, C.: Coordinated electromyographic activity of the human masseter and temporalis anterior muscles during mastication. *European Journal of Oral Sciences*, 104, 511- 1996.
- 95) Lai V., Deriu F., Chessa G.: Influenza dell'occlusione sulle prestazioni sportive. *Minerva Stomatologica* 2003, 53: 41-47
- 96) Tolu E., Pugliatti M., Lacana P., Chessa G., Caria M.A., and Simula M.E: Vestibular and somatosensory afferents modulate masseter muscle activity. *Journal of Vestibular research*, Vol 4 , n°4, pp 303-311, 1994

Ringraziamenti:

Il primo ringraziamento va a tutti coloro che mi hanno insegnato, mi insegnano e mi insegneranno la Professione che ho la fortuna di esercitare.

Il secondo, ma non in ordine d'importanza, va alle persone che nel bene e nel male, con tanto amore e tanta stima, mi sono e mi saranno sempre vicine.