

ASPECTE ETIOPATOGENETICE ÎN DISFUNȚIA MUȘCHILOR MASTICATORI

Gheorghe Bordeniuc,
*doctorand, asist. univ., Catedra Stomatologie
Terapeutică, USMF „Nicolae Testemițanu“*

Rezumat

Disfuncțiile mușchilor masticatori reprezintă patologii clinice, caracterizate prin durere persistentă în mușchii masticatori. Incidența cea mai mare este între vârsta de 20 și 40 de ani, și se întâlnește preponderent la femei. Pe parcursul timpului, mai multe teorii etiologice au încercat să explice apariția și dezvoltarea maladiei. Actualmente disfuncția este privită prin prisma modelului integrat de adaptare la durere și a teoriei biopsihosociale. Sunt descriși numeroși factori și variabile, care își aduc aportul la apariția, dezvoltarea și agravarea patologiei, printre care factori de mediu, psihologici, genetici, constituționali, neurologici etc. Studiarea pe larg a acestora va conduce la modificarea tratamentului acordat pacienților cu disfuncții prin aplicarea abordărilor medicinei multidisciplinare, integrate și individualizate.

Cuvinte cheie: disfuncția mușchilor masticatori, puncte trigger, DTM, fiziopatologie, etiologie.

Disfuncțiile mușchilor masticatori (DMM) reprezintă patologii clinice, caracterizate prin durere persistentă în mușchii masticatori, cu manifestare unilaterală sau uneori bilaterală [1].

DMM poate fi inițiată sau exacerbată de realizarea funcțiilor orale normale, cum ar fi masticția, vorbirea sau căscatul. Deschiderea cavității bucale este adeseori limitată, iar mandibula poate devia către partea afectată. Fenomenul mialgic, de asemenea poate implica și alți mușchi proximi față de cei masticatori — mușchii pericranieni și cervicali. Mușchii au de obicei o sensibilitate sporită și, de asemenea, pot prezenta și „puncte trigger“ (puncte de declanșare a algiei musculare), care sunt dureroase la palpare și provoacă dureri referite. Aceste puncte trigger sunt distincte de zonele cu sensibilitate musculară sporită, care la palpare creează o durere generalizată și o sensibilitate sporită în mușchiul respectiv. Semnele și simptomele disfuncțiilor mușchilor masticatori pot fi întâlnite la toate grupele de vârstă, cu incidența cea mai sporită la adulți, între 20 și 40 de ani și apar cu preponderență la femei. Afecțiunea decurge mai ușor la copii. DMM poate apărea, de asemenea, la pacienții edentați. Deși semnele și simptomele disfuncțiilor

ETIOPATOGENETIC ASPECTS IN THE DYSFUNCTION OF THE MASTICATORY MUSCLES

Gheorghe Bordeniuc,
*PhD student, univ. assist., Department of Therapeutic
Dentistry, SUMPh „Nicolae Testemițanu“*

Summary

The masticatory muscles dysfunctions represent clinical pathologies, characterized by persistent pain in the masticatory muscles. The highest incidence is between the ages of 20 and 40, and is more prevalent in women. Over time, several etiological theories have tried to explain the occurrence and the development of the disease. Currently, the dysfunction is viewed through the integrated pain adaptation model and the biopsychosocial theory. Numerous factors and variables are described, which contribute to the onset, development and aggravation of the pathology, among which: environmental, psychological, genetic, constitutional, neurological factors etc. Their extensive study will lead to the modification of the treatment granted to patients with dysfunctions by applying the approaches of multidisciplinary, integrated and individualized medicine.

Keywords: masticatory muscle dysfunction, trigger points, TMD, pathophysiology, etiology.

Masticatory muscle dysfunctions (MMD) are clinical pathologies characterized by persistent pain in the masticatory muscles, either unilateral or sometimes bilateral [1].

MMD can be initiated or exacerbated by the execution of normal oral functions, such as chewing, speaking or yawning. The opening degree of the oral cavity is often limited, and the jaw may deviate towards the affected part. The myalgic phenomenon may also involve other muscles proximal to the masticatory ones - the pericranial and cervical muscles. Muscles usually have an increased tenderness and may also have „trigger points“, that are painful to palpation and cause pain. These trigger points are distinct from areas with increased muscular sensitivity, which at palpation induce generalized pain and an increased tenderness in the respective muscle. The signs and symptoms of dysfunction of the masticatory muscles can be found in all age groups, with the highest incidence in adults, between the age of 20 and 40 years and occur predominantly in women. The diseases burden is easier in children. MMD may also occur in edentulous patients. Although the signs and symptoms of the masticatory muscles dysfunc-

mușchilor masticatori și ale altor disfuncții temporomandibulare sunt extrem de frecvent întâlnite în populație, doar 3%-11% din persoanele evaluate au nevoie de tratament.

Teoriile fiziopatologice inițiale au oferit ipoteze de tip „o cauză — o singură maladie“, axate pe hiperactivitate musculară, dereglări ocluzale sau stres. Cu toate acestea, aceste teorii s-au bazat în mare parte pe studii transversale, care nu sunt adecvate pentru stabilirea cauzalității sau a posibililor factori de risc. Datele curente indică că etiologia „reală“ ar fi mai complexă, iar cele mai actuale concepte sunt „teorii multifactoriale“ și „biopsihosociale“. Ambele teorii constau într-o interacțiune complexă între factorii de mediu, emoționali, comportamentali și fizici și au sporit gradul de înțelegere a factorilor implicați la nivel de populație sau grup. Cu toate acestea, factorii de risc specifici ar putea să nu fie activi într-un caz dat și, prin urmare, aceste concepte încă nu explică de ce un pacient individual dezvoltă boala.

A fost menționată importanța anumitor factori de risc, cum ar fi profilul psihologic și prezența durerii în alte situsuri. S-a stabilit că stresul psihosocial și afectarea modulării durerii reprezintă doi factori emergenți majori în studierea etiologiei disfuncțiilor mușchilor masticatori persistente.

Se poate presupune că disfuncțiile mușchilor masticatori are multe dintre caracteristicile altor afecțiuni algice persistente, durerea apare într-un cadru de modificări ale sistemului nervos, inițiate de evenimente externe și influențate de diverși factori intrinseci (de exemplu, dispoziție, cogniția, neurodegenerarea) [2].

Au fost identificate mai multe gene (de exemplu, COMT, α -adrenoreceptor 2, receptori de glucocorticoizi, proteinkinaze, receptori muscarinici, coreglatori de transcripție și fosforilatori de G proteină) [3] care prezintă un risc crescut pentru o sensibilitate mai mare la durere.

Factorii de mediu pot crește riscul fie prin mecanisme psihosociale, fie prin factori fizici, cum ar fi traumele. Prezentarea generală a durerii este determinată de interacțiunea mai multor factori legați de „activitatea creierului“ precum contextul, cogniția, starea de spirit, învățarea, memoria, somnul și neurodegenerarea care afectează circuitele inhibitorii [2]. Mai mult, sexul biologic și etnia pot influența echilibrul dintre factori [4].

Modularea durerii și disfuncțiile mușchilor masticatori

Influențe comportamentale complexe, cum ar fi anxietatea, depresia și cogniția pot influența separat percepția durerii și modul de experimentare a durerii. Un sistem cheie, care este capabil să schimbe direct intensitatea durerii este rețeaua modulatoră descendentă a creierului cu componentele sale pro- și antinociceptive [2].

Modificarea modulării durerii este sugerată și de depistarea unor dureri corporale generalizate (de exemplu, fibromialgia și durerile de spate) și cefalee, semnificativ mai frecvent la pacienții cu disfuncții

tion and of other temporomandibular dysfunctions are extremely common in the population, only 3%-11% of the evaluated individuals require treatment.

Initial pathophysiological theories offered „one cause - one disease“ hypotheses, focusing on muscle hyperactivity, occlusal disorders or stress. However, these theories have largely been based on cross-sectional studies, which are not appropriate for determining causation or possible risk factors. Current data indicate that the „real“ etiology would be more complex, and the most current concepts are the „multifactorial“ and „biopsychosocial“ theories. Both theories consist of a complex interaction between environmental, emotional, behavioral and physical factors and increase the understanding of the factors involved at the population or at the group level. However, specific risk factors may not be active in a given case and, therefore, these concepts still do not explain why an individual patient develops the disease.

The importance of certain risk factors such as psychological profile and the presence of pain in other sites is observed. It has been established that psychosocial stress and pain modulation are two major emergent factors in the study of the etiology of persistent masticatory muscle dysfunctions.

It can be assumed that the dysfunction of the masticatory muscles has many of the characteristics of other persistent pain conditions, the pain appears in a framework of changes of the nervous system, initiated by external events and influenced by various intrinsic factors (for example, mood, cognition, neurodegeneration) [2].

Several genes have been identified (eg, COMT, α -adrenoreceptor 2, glucocorticoid receptors, proteinkinases, muscarinic receptors, transcriptional coregulators, and G protein phosphorylators) [3] which present an increased risk for an increased pain sensitivity.

Environmental factors can increase the risk either through psychosocial mechanisms or physical factors such as trauma. The overall presentation of pain is determined by the interaction of several factors related to „brain activity“ such as context, cognition, mood, learning, memory, sleep and neurodegeneration affecting the inhibitory circuits [2]. Furthermore, biological sex and ethnicity may influence the balance between factors [4].

Pain modulation and masticatory muscles dysfunction

Complex behavioral influences, such as anxiety, depression, and cognition, may separately influence pain perception and how pain is experienced. A key system that is capable of directly changing the intensity of pain is the brain's downstream modulator network with its pro- and antinociceptive components [2].

Modification of the pain modulation is also suggested by the detection of generalized body pain (eg, fibromyalgia and back pain) and headache, sig-

temporomandibulare, astfel aproximativ 2/3 dintre pacienții cu dureri faciale au raportat și dureri cu răspândire extinsă în afara regiunii craniocervicale. Cu toate acestea, în alte experimente nu a fost demonstrată hipersensibilitatea generalizată la pacienții cu disfuncții ale mușchilor masticatori. Acest lucru sugerează două subtipuri clinice și posibil terapeutice ale DMM: pacienți cu sau fără implicarea mușchilor extracranieni. Alternativ, hiperalgezia multi-situs se poate manifesta ca un fenomen gradat, dependent de timp și într-adevăr studiile experimentale au arătat că sensibilitatea somato-senzorială se dezvoltă în prezența durerii musculare indusă experimental în maxilar.

Studiile de testare senzorială cantitativă (QST), au identificat frecvent o procesare somatosenzorială anormală la pacienții cu disfuncții ale mușchilor masticatori [5]. Pacienții cu disfuncții temporomandibulare (DTM) prezintă praguri de durere mai reduse, o însumare temporală mai mare a durerii evocate mecanic și termic, post-senzații mai puternice și o hiperalgezie multi-situs [6, 7]. Aceste descoperiri indică o inhibare defectuoasă, însă sugerează și o componentă suplimentară a facilitării algice sporite, care contribuie la sensibilitatea sporită pentru durere, observată la pacienții cu disfuncții temporomandibulare. În sprijinul acestui concept, vine faptul că pacienții cu DTM s-au dovedit a fi în permanență mai sensibili la durere, concomitent cu o inhibare redusă a durerii, fenomen similar cu cel din alte cazuri de algii cronice, cum ar fi cel din cazul pacienților cu sindrom de colon iritabil [6].

Pragurile de durere la presiune (PDP) reduse în țesuturile profunde au fost raportate constant la pacienții cu disfuncții ale mușchilor masticatori, ceea ce sugerează o insuficiență în modularea și sensibilizarea periferică a nociceptorilor musculari. Deoarece aceste praguri sunt modificate nu numai în regiunea algică, ci și în alte situsuri, aceasta ar indica și un fenomen de sensibilizare centrală. Activatorii de nociceptori ai mușchilor periferici pot include agenți chimici sau mecanici periferici și efecte ale punctelor trigger, pe lângă mecanismele reactive sau chiar primare centrale, care pot duce la inflamația de tip neurogen.

Cele mai mari impacte asupra măsurărilor durerii experimentale, prezentate în cazurile de disfuncție temporomandibulară, au fost asupra pragurilor de durere la presiune în mai multe situsuri ale corpului și asupra pragului durerii cutanate mecanice. Aceste rezultate confirmă că cazurile cronice de DTM sunt mai sensibile la o serie de stimuli nocivi experimentali la nivelul situsurilor extracraniene [8]. Aceste date indică hiperexcitabilitatea generalizată a sistemului nervos central și reglarea generalizată a procesării nociceptive și sugerează că acestea pot fi mecanisme fiziopatologice. Mai mult, răspunsul pacienților cu disfuncții ale mușchilor masticatori la durerile experimentale ischemice depinde și de scorurile depresiei și somatizării la acești subiecți. Această interacțiune complexă între variabilele psihosociale și biologice la

nificanț mai comun în pacienții cu temporomandibular dysfunction, thus approximately 2/3 of the patients with facial pain have also reported widespread pain, extended beyond the craniocervical region. However, generalized hypersensitivity in patients with masticatory muscle dysfunction has not been demonstrated in other experiments. This suggests two clinical and possibly therapeutic subtypes of MMD: patients with or without extracranial muscle involvement. Alternatively, multi-site hyperalgesia may manifest as a gradual, time-dependent phenomenon and indeed experimental studies have shown that somato-sensory sensitivity develops in the presence of experimentally induced muscle pain in the jaw.

Quantitative sensory testing (QST) studies have frequently identified abnormal somatosensory processing in patients with masticatory muscle dysfunction [5]. Patients with temporomandibular dysfunction (TMD) have lower pain thresholds, greater temporal summation of mechanically and thermally evoked pain, stronger post-sensations, and multi-site hyperalgesia [6, 7]. These findings indicate faulty inhibition, but suggest an additional component of increased pain facilitation, which contributes to increased pain sensitivity, observed in patients with temporomandibular dysfunction. In support of this concept, it follows that patients with TMD have been shown to be more sensitive to pain at the same time, with reduced pain inhibition, a phenomenon similar to that of other chronic pain cases, such as that of patients with irritable bowel syndrome [6].

Low pressure pain thresholds (PPTs) in deep tissues have been consistently reported in patients with masticatory muscle dysfunction, suggesting an insufficiency in the modulation and peripheral sensitization of muscle nociceptors. As these thresholds are altered not only in the painful region but also in other sites, this would indicate a central sensitization phenomenon. Peripheral muscle nociceptive activators may include peripheral chemical or mechanical agents and the effects of trigger points, in addition to the reactive or even central primary mechanisms, which can lead to neurogenic inflammation.

The largest impacts on experimental pain measurements, presented in cases of temporomandibular dysfunction, were on pressure pain thresholds at several sites of the body and on the threshold of mechanical cutaneous pain. These results confirm that chronic cases of TMD are more sensitive to a series of experimental noxious stimuli at the extracranial sites [8]. These data indicate the generalized hyperexcitability of the central nervous system and the generalized regulation of nociceptive processing and suggest that they may be pathophysiological mechanisms. Furthermore, the response of patients with masticatory muscle dysfunction to experimental ischemic pain also depends on depression and somatization scores in these subjects. This complex interaction between psychosocial and biological va-

pacienții cu disfuncții ale mușchilor masticatori, poate fie apărea independent sau poate împărtăși o bază biologică comună. În acest context, se evidențiază necesitatea unei abordări terapeutice combinate și a unor abordări multidisciplinare de cercetare.

Studiile de imagistică moleculară oferă informații cu privire la procesarea defectuoasă a durerii la pacienții cu dureri cronice. Deși datele nu sunt concludente în ceea ce privește cauzalitatea, acestea arată clar că pacienții care suferă de durere cronică prezintă perturbări fundamentale ale encefalului și demonstrează defecțiuni și modificări degenerative în zonele implicate în modularea durerii [2]. De asemenea, arată și diferențe între diverse sindroame algice orofaciale [9].

Sistemul nervos vegetativ și disfuncțiile mușchilor masticatori

Disfuncțiile mușchilor masticatori prezintă caracteristici adesea asociate cu dureri neuropatice, cum ar fi procesarea sporită a durerii de către sistemul nervos central (sensibilizare) și un deficit de inhibare endogenă a durerii. Pacienții cu aceste patologii suferă de disfuncție a axei hipotalamice-hipofizo-suprarenale [10] și se consideră că acestea stau parțial la baza tulburărilor de somn-veghe, a unor simptome de durere și a dezechilibrului vegetativ al sistemului nervos [11].

Într-o manieră similară, aceste constatări indică diferențe semnificative statistic între cazurile de disfuncții temporomandibulare și subiecții din loturile de control privind multiple aspecte vegetative, în special ritmul cardiac crescut, variabilitatea ritmului cardiac și reducerea sensibilității în baza baroreflexului, atât în repaus, cât și în timpul unor condiții de provocare fizică și psihică [12]. Pacienții cu disfuncții ale mușchilor masticatori prezintă nivele crescute de catecolaminine și activitate redusă a catecol-O-metiltransferazei (COMT). În schimb, experimentele ulterioare pe pacienții cu patologia dată au constatat că stimularea simpatomimetică β -adrenergică nu a influențat pragul de durere la presiune sau activitatea electromiografică (EMG) în mușchii maseter și trapez. Având în vedere dovezile referitoare la conexiunile dintre sistemul β -adrenergic, COMT și disfuncțiile mușchilor masticatori [13], posibil cercetările viitoare vor stabili implicarea disfuncției simpatice la pacienții cu aceste patologii.

Neuropeptidele și disfuncțiile mușchilor masticatori

Serotonina și prostaglandina E2 sunt implicate în dezvoltarea durerii și a hiperalgeziei/alodinieii mușchiului maseter la pacienții cu fibromialgie, în timp ce mialgia locală (durerea miofascială) pare a fi modulată de către alți mediatori, încă necunoscuți. Injectarea de neuropeptide în mușchi și modificările rezultante au oferit o perspectivă importantă în cascada evenimentelor, care duc la apariția durerilor musculare persistente. Incluziunea subiecților de gen masculin și feminin permite, de asemenea, analiza diferențelor de gen.

Injectarea glutamatului în mușchi este dureroasă și, acționând prin receptorii N-metil-d-aspartat (NMDA) și prin receptorii glutamatului (GluR1), s-a

riabile în pacienții cu disfuncții ale mușchilor masticatori, poate apărea independent sau poate împărtăși o bază biologică comună. În acest context, se evidențiază necesitatea unei abordări terapeutice combinate și a unor abordări multidisciplinare de cercetare.

Molecular imaging studies provide information on pain processing in patients with chronic pain. Although the data are not conclusive in terms of causality, they clearly show that patients suffering from chronic pain have fundamental disorders in the brain and demonstrate defects and degenerative changes in the areas involved in pain modulation [2]. It also shows differences between various orofacial pain syndromes [9].

The autonomic nervous system and the masticatory muscles dysfunctions

Masticatory muscle dysfunctions often have features associated with neuropathic pain, such as increased pain processing by the central nervous system (sensitization) and a deficiency of endogenous pain inhibition. Patients with these pathologies suffer from hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction [10] and are considered to be partially underlying sleep disorders, pain symptoms and autonomic imbalance of the nervous system [11].

In a similar way, these findings indicate statistically significant differences between cases of temporomandibular dysfunction and subjects in the control groups on multiple autonomic aspects, in particular increased heart rate, heart rate variability, and reduced sensitivity based on the baroreflex, both at rest and during conditions of physical and mental challenges [12]. Patients with dysfunction of the masticatory muscles have increased catecholamine levels and reduced catechol-O-methyltransferase (COMT) activity. In contrast, subsequent experiments in patients with the given pathology found that β -adrenergic sympathomimetic stimulation did not influence the pressure pain threshold or electromyographic activity (EMG) in the masseter and trapezius muscles. Given the evidence regarding the connections between the β -adrenergic system, COMT and dysfunction of the masticatory muscles [13], it is possible that future research will establish the involvement of sympathetic dysfunction in patients with these pathologies.

Neuropeptides and masticatory muscles dysfunctions

Serotonin and prostaglandin E2 are involved in the development of pain and hyperalgesia/allodynia of masseter muscle in fibromyalgia patients, while local myalgia (myofascial pain) appears to be modulated by other mediators, as yet unknown. The injection of neuropeptides into the muscles and the resulting modifications offered an important perspective in the cascade of events, which lead to the persistent muscular pain. The inclusion of male and female subjects also allows analysis of gender differences.

Injection of glutamate in muscles is painful and, acting through N-methyl-d-aspartate (NMDA) re-

demonstrat că este important în producerea durerii musculare. Activarea proteinkinazei C (PKC) este, de asemenea, necesară pentru acest efect în țesutul muscular craniofacial [15]. Glutamatul excită și sensibilizează fibrele aferente mușchilor maseteri la șobolan prin activarea similară a receptorilor periferici. Cu toate acestea, activitatea fibrei aferente rezultante este mai mare la șobolaniile femele decât la șobolani masculi, un efect observat și la subiecți umani. Aceste studii demonstrează clar diferențele legate de gen în activitatea mușchilor masticatori, evocat de glutamat, care depinde de hormonii sexuali feminini [15].

Svensson și colab. [16], au demonstrat efectele puternice ale factorului de creștere a nervilor (NGF) asupra sensibilizării musculare, inclusiv efectele sale selective pe sexe. Aceste experimente indică faptul că sensibilizarea indusă de NGF, a nociceptorilor din maseter rezultă, în parte, din activarea receptorilor tirozinkinazei. Spre deosebire de experimentele precedente, asupra durerii, sensibilitatea musculară nu pare a fi mediată printr-o activitate periferică crescută a receptorilor NMDA.

Într-un studiu care a examinat nivelele de serotonină din mușchiul maseter la un grup de pacienți cu disfuncții ale mușchilor masticatori, s-a constatat că serotonină este prezentă în mușchiul maseter uman în stare constantă și că este asociată cu fenomenul de durere și alodinie. Originea serotoninei pare a fi parțial provenită din sânge, dar rezultatele indică faptul că are loc și eliberarea periferică.

Deși majoritatea acestor experimente cu neuropeptide au fost efectuate cu un singur agent, însă mediul *in vivo* include interacțiunea dintre mai multe neuropeptide și amine, care pot acționa sinergic, pentru a crește sensibilitatea și durerea în mușchi [17].

Genul individului

Durerile de spate, cefaleea și durerea asociată disfuncției temporomandibulare sporesc semnificativ odată cu dezvoltarea pubertară la fete. În plus, pacientele cu disfuncții temporomandibulare, în general au simptome fizice și psihologice mai severe decât bărbații, și acest lucru poate explica parțial de ce majoritatea studiilor raportează și că majoritate (până la 80%) dintre pacienții care solicită tratament sunt femei. Există, de asemenea, o preponderență la femei a semnelor și simptomelor disfuncțiilor mușchilor masticatori (DMM). DMM și simptomele conexe par să se amelioreze pe parcursul sarcinii și acest lucru nu este însoțit și de ameliorarea stării de stres psihologic. Acest lucru este cel mai probabil asociat cu modificările hormonale care apar în timpul sarcinii. DMM la femei este cel mai intens în momentele cu cel mai scăzut nivel de estrogen și poate fi, de asemenea, legat de fazele de schimb rapid a nivelului de estrogen.

În condiții experimentale, femeile demonstrează constant un prag de durere scăzut, adesea influențat de stadiul ciclului menstrual și de hormonii exogeni, cum ar fi contraceptivele orale. Atât terapia de substituție hormonală, cât și utilizarea de contraceptive orale au fost asociate cu un risc crescut de disfuncții

receptori și glutamate receptori (GluR1), has been shown to be important in producing muscle pain. Activation of protein kinase C (PKC) is also required for this effect in craniofacial muscle tissue [15]. Glutamate excites and sensitizes the fibers related to the masseter muscles in the rat by similar activation of peripheral receptors. However, the resulting fiber activity is higher in female rats than in male rats, an effect observed in human subjects as well. These studies clearly demonstrate gender differences in glutamate-evoked masticatory muscle activity, which is dependent on female sex hormones [15].

Svensson et al. [16], demonstrated the strong effects of nerve growth factor (NGF) on muscle sensitization, including its selective effects on sex. These experiments indicate that NGF-induced sensitization of nociceptors in the masseter results in part from the activation of tyrosine kinase receptors. Unlike previous experiments on pain, muscle sensitivity does not appear to be mediated by increased peripheral activity of the NMDA receptors.

In a study that examined the levels of serotonin in the masseter muscle in a group of patients with dysfunction of the masticatory muscles, it was found that serotonin is present in the human masseter muscle in a constant state and that it is associated with the phenomenon of pain and allodynia. The origin of serotonin seems to be partly from the blood, but the results indicate that peripheral release also occurs.

Although most of these neuropeptide experiments have been performed with a single agent, however, the *in vivo* environment includes the interaction between several neuropeptides and amines, which can act synergistically, to increase sensitivity and pain in muscles [17].

Gender

Back pain, headache, and pain associated with temporomandibular dysfunction increase significantly with pubertal development in girls. In addition, patients with temporomandibular dysfunction generally have more severe physical and psychological symptoms than men, and this may partially explain what most studies report and that the majority (up to 80%) of patients seeking treatment are women. There is also a predominance in women of the signs and symptoms of the masticatory muscles dysfunction (MMD). MMD and related symptoms appear to improve during pregnancy and this is not accompanied by the improvement of psychological stress. This is most likely associated with hormonal changes that occur during pregnancy. MMD in women is most intense at times with the lowest estrogen level and may also be related to the rapidly changing phases of estrogen level.

Under experimental conditions, women consistently show a low pain threshold, often influenced by the menstrual cycle stage and exogenous hormones, such as oral contraceptives. Both hormone replacement therapy and the use of oral contracep-

temporomandibulare, deși alte rapoarte nu au reușit să confirme această asociere [18]. Pragurile de durere la presiune ale mușchilor la pacienții cu disfuncții ale mușchilor masticatori de sex feminin au crescut cu 16% până la 42% în timpul fazelor menstruale foliculară și luteală, dar au rămas redus în faza perimenstruală. Scorul durerii nu corespunde cu pragurile de durere la presiune și nu a putut prezice fazele ciclului, astfel încât relația exactă dintre durere și ciclul menstrual este încă neclară.

Există dovezi că estrogenul și NGF pot interacționa în reglarea proceselor nociceptive. Când NGF a fost administrat sistemic la subiecții umani sănătoși, durerea musculară, în special în regiunea craniofacială, a fost observată că fiind mai accentuată la femei decât la bărbați. Au fost demonstrate interacțiunile dintre NGF și estrogen, însă mecanismele implicate în disfuncțiile mușchilor masticatori sunt încă neclare.

Studii experimentale recente au arătat că steroizii ovarieni sunt capabili să regleze neuropeptidele, în special neuropeptidele Y și galanina, în ganglionii trigeminali [19]. Aceste neuropeptide sunt implicate în căile algice și în reacția neuronală la traumatism și pot explica parțial diferențele de sex în diferite dureri craniofaciale, inclusiv în disfuncții ale mușchilor masticatori.

Într-un studiu care examinează evoluția spre cronicizare la pacienții cu disfuncție temporomandibulară acută, au fost observate diferențe semnificative între sexe. În general, la toți pacienții care au progresat spre cronicizare a fost identificat mai mult stres psihosocial, însă femeile cu cel puțin o afecțiune musculară erau mai susceptibile să prezinte dureri persistente.

Traumatismul

Traumatismul în regiunea craniofacială poate conduce la apariția disfuncțiilor mușchilor masticatori [20], mecanismele exacte sunt încă neclare, însă pot include leziunile musculare directe/invazive, leziunile de stretching a mușchilor sau imobilizare pe termen lung (de ex. fractura de maxilar). Lezarea indirectă a țesutului cerebral poate duce, de asemenea, la dureri persistente ale capului și feței, deși nu există o corelație între gradul de afectare și incidența sau severitatea durerii. Forțele de forfecare aplicate creierului pot duce la afectări grave. După un traumatism cranian, chiar și relativ ușor, pot apărea leziuni axonale progresive și extinse (leziune axonală difuză). Prezența traumatismului în anamneză a fost identificată la un număr semnificativ de pacienți cu disfuncție temporomandibulară. S-a constatat, de asemenea, că intervențiile chirurgicale stomatologice cresc prevalența și simptomatologia disfuncției temporomandibulare.

Nu este încă clar dacă pacienții cu disfuncție temporomandibulară post-traumatică, sunt mai simptomatici sau mai rezistenți la tratament. Există indicii că intervenția timpurie cu o abordare conservativă (de exemplu, terapie fizică, antidepressiv triciclic, antiinflamatoare nesteroidiene) îmbunătățește semnificativ prognosticul cazurilor post-traumatice. Whiplash-ul

tives have been associated with an increased risk of temporomandibular dysfunction, although other reports have failed to confirm this association [18]. Muscle pain pressure thresholds in female patients with dysfunction of masticatory muscles increased by 16% to 42% during follicular and luteal menstrual phases, but remained low in the perimenstrual phase. The pain score did not correspond to the pressure pain thresholds and could not predict the phases of the cycle, so the exact relationship between pain and the menstrual cycle is still unclear.

There is evidence that estrogen and NGF can interact in regulating nociceptive processes. When NGF was systemically administered to healthy human subjects, muscle pain, especially in the craniofacial region, was observed to be more pronounced in women than in men. The interactions between NGF and estrogen have been demonstrated, but the mechanisms involved in the dysfunction of the masticatory muscles are still unclear.

Recent experimental studies have shown that ovarian steroids are capable of regulating neuropeptides, particularly Y neuropeptide and galanin, in trigeminal ganglia [19]. These neuropeptides are involved in pain pathways and neuronal reaction to trauma and may partially explain sex differences in different craniofacial pains, including the masticatory muscles dysfunction.

In a study examining the evolution towards chronicization in patients with acute temporomandibular dysfunction, significant gender differences were observed. In general, more psychosocial stress was identified in all patients who progressed to chronicization, but women with at least one muscular condition were more likely to have persistent pain.

Trauma

Trauma to the craniofacial region may lead to the appearance of dysfunction of the masticatory muscles [20], the exact mechanisms are still unclear, but may include direct/invasive muscle injury, muscle stretching injury or long-term immobilization (eg, jaw fracture). Indirect injury to brain tissue can also lead to persistent head and face pain, although there is no correlation between the degree of impairment and the incidence or severity of the pain. The shear forces applied to the brain can lead to serious damage. After a traumatic injury, even relatively mild, progressive and extended axonal lesions (diffuse axonal injury) may occur. The presence of trauma in the anamnesis has been identified in a significant number of patients with temporomandibular dysfunction. It has also been found that dental surgery increases the prevalence and symptomatology of temporomandibular dysfunction.

It is not yet clear whether patients with post-traumatic temporomandibular dysfunction are more symptomatic or resistant to treatment. There are indications that early intervention with a conservative approach (eg, physical therapy, tricyclic antidepressants, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) sig-

a fost implicat în etiologia disfuncțiilor temporomandibulare, dar modul în care acesta ar conduce la disfuncții ale mușchilor masticatori nu este încă clar [21]. Mai mult ca atât, s-a sugerat că whiplash-ul poate duce la dureri corporale extinse și că disfuncțiile temporomandibulare pot fi doar o singură expresie, mai degrabă decât una specifică, ca rezultat al whiplash-ului [22].

Deși afectarea funcțională a aparatului masticator este prezentă la pacienții cu antecedente de whiplash, monitorizarea pe termen lung [23] a pacienților cu whiplash nu indică un risc crescut de disfuncții a mușchilor masticatori (DMM) persistente. DMM și durerile cervicale sunt deseori comorbide, dar pot exista, de asemenea, surse de confuzie, deoarece una dintre caracteristicile DMM este durerea musculară cervicală. Mai mult ca atât, pacienții cu dureri de cap și dureri faciale raportează frecvent dureri cervicale concomitente și viceversa, probabil datorită convergenței căilor aferente trigeminale și cervicale spre neuronii de ordinul doi din complexul trigeminocervical al trunchiului cerebral. Această bidirecționalitate a sesizării durerii a fost demonstrată și experimental. În concluzie, nu există date clinice substanțiale suficiente pentru a susține un rol cauzal pentru whiplash în disfuncția temporomandibulară sau a mușchilor masticatori.

Factorii psihosociali

Durerea persistentă, indiferent de sursă, este asociată cu tulburări psihologice și tulburări psihosociale la mulți pacienți. Aceste nivele de suferință pot avea un impact semnificativ asupra complianței pacientului și a rezultatelor tratamentului.

Nivelele de tulburare psihologică și psihosocială prevăd deseori solicitarea și feedback-ul la tratament la pacienții cu disfuncții ale mușchilor masticatori [24]. Pacienții cu durere persistentă care solicită tratament au, de obicei, nivele mai ridicate de durere și stres și un prognostic mai slab. De asemenea, abilitățile cognitive de a face față (*coping*) la accidentare și durere sunt considerate importante. Recent, stresul, afectivitatea negativă, simptomele psihosociale globale și abilitățile de a face față activ și pasiv față de durere au fost asociate în mod semnificativ cu cazurile de disfuncții temporomandibulară [25]. Două aspecte ale abilității de a face față (*coping*) apar ca fiind relevante terapeutic în disfuncția temporomandibulară: controlul sau ajustarea ca răspuns la durere și antrenarea de strategii de coping inadapativ, cum ar fi catastrofizarea la încercarea de a controla durerea [24]. Un răspuns pozitiv la tratamentul disfuncției temporomandibulare a fost corelat cu abilitățile crescute de *coping*.

Starea psihologică și funcționarea psihosocială a pacientului au fost, de asemenea, implicate în determinarea inițierii disfuncțiilor mușchilor masticatori [24]. Pacienții cu disfuncții temporomandibulare vor manifesta nivele semnificativ mai mari de simptome psihosociale, suferință afectivă, conștientizare somatică și catastrofare a durerii [25]. Pacienții cu disfunc-

nificantly improves the prognosis of post-traumatic cases. Whiplash has been involved in the etiology of temporomandibular dysfunctions, but how this would lead to the dysfunction of the masticatory muscles is not yet clear [21]. Furthermore, it has been suggested that whiplash can lead to extensive pain and that temporomandibular dysfunction may be just one expression, rather than a specific one, as a result of whiplash [22].

Although functional impairment of the masticatory apparatus is present in patients with a history of whiplash, long-term monitoring [23] of patients with whiplash does not indicate an increased risk of persistent masticatory muscle dysfunction (MMD). MMD and cervical pain are often comorbid, but there may also be sources of confusion as one of the features of MMD is cervical muscle pain. Moreover, patients with headache and facial pain frequently report concomitant cervical pain and vice versa, probably due to the convergence of the trigeminal and cervical pathways to second-degree neurons in the trigeminocervical complex of the brainstem. This bidirectionality of pain detection has been demonstrated experimentally. In conclusion, there is insufficient clinical data to support a causal role for whiplash in temporomandibular dysfunction or masticatory muscles.

Psychosocial factors

Persistent pain, regardless of source, is associated with psychological disorders and psychosocial disorders in many patients. These levels of suffering can have a significant impact on patient compliance and treatment outcomes.

Levels of psychological and psychosocial disorder often provide for treatment need and feedback in patients with masticatory muscle dysfunction [24]. Patients with persistent pain who require treatment usually have higher levels of pain and stress and a poorer prognosis. Also, coping skills in injury and pain are considered important. Recently, stress, negative affectivity, global psychosocial symptoms, and ability to cope actively and passively with pain have been significantly associated with cases of temporomandibular dysfunction [25]. Two aspects of coping appear to be therapeutically relevant in temporomandibular dysfunction: controlling or adjusting in response to pain and engaging in maladaptive coping strategies, such as catastrophizing when trying to control pain [24]. A positive response to the treatment of temporomandibular dysfunction was correlated with increased coping skills.

The patient's psychological state and psychosocial functioning were also implicated in determining the onset of dysfunction of the masticatory muscles [24]. Patients with temporomandibular dysfunction will manifest significantly higher levels of psychosocial symptoms, affective distress, somatic awareness and catastrophizing pain [25]. Patients with dysfunction of the masticatory muscles are frequently identified with other stress-related disorders, such

ții ale mușchilor masticatori sunt frecvent identificați cu alte tulburări legate de stres, cum ar fi durerea de cap de tip migrenos, dureri de spate, deranjament stomacal și ulcere gastrointestinale. Pacienții cu disfuncții miogene suferă în mod constant de nivele mai mari de stresare decât cei cu disfuncție temporomandibulară artrogenă [26]. Depresia și lipsa somnului s-au dovedit a fi semnificativ mai exprimate la pacienții cu disfuncții temporomandibulare [27]. Depresia și durerea cronică extinsă sunt factori de risc semnificativi pentru debutul disfuncțiilor mușchilor masticatori [28].

Studiile sugerează că tulburările legate de stres pot sta la baza sau pot contribui la dezvoltarea cronicizării disfuncțiilor temporomandibulare și, prin urmare, pot fi considerate ca perpetuante, mai degrabă decât factori declanșatori. Disreglarea în termeni de suprimare a feedback-ului negativ îmbunătățit a axei hipotalamice-pituitare-suprarenale există în cazul algiiilor faciale miogene cronice. Aceste rezultate sugerează o etiologie mai centrală, cu disreglarea în sistemele de modulare a stresului și durerii [10]. Într-adevăr, pacienții cu disfuncții temporomandibulare cu măsuri de auto-eficiență crescută au suferit nivele mai mici de durere, dizabilitate sau tulburări psihologice și au raportat utilizarea mai mare a unei strategii active de adaptare la durere. Aceste dovezi stau la baza intervențiilor bio-comportamentale.

Ocluzie

Relația dintre ocluzie și disfuncții ale mușchilor masticatori se bazează pe *teoria ciclului vicios*, în care se presupune că o interferență ocluzală induce hiperactivitate și spasm a mușchilor afectați, ceea ce la rândul său duce la ischemie secundară compresiei vaselor de sânge. Conform acestei teorii, contracțiile ischemice sunt dureroase și activează nociceptorii musculari, completând astfel ciclul vicios. În timp ce amploarea „interferenței” ocluzale poate fi de scurtă durată, aceasta se presupune că afectează feedback-ul propriu-receptiv și declanșează bruxismul și spasmul mușchilor masticatori.

Unele caracteristici de malocluzie au fost asociate cu semne sau simptome ale disfuncției temporomandibulare: ocluzie unilaterală deschisă, overjet negativ, ocluzie unilaterală în foarfece la bărbați și ocluzia cap-la-cap la femei. Pacienți cu ocluzie adâncă, în special cei cu incisivii maxilari retroînclinați, raportează mai frecvent rigiditate în mandibulă și dereglări musculare, iar acest lucru poate reprezenta un factor de risc pentru disfuncția temporomandibulară. Cu toate acestea, acest lucru este temperat de faptul că scorurile de somatizare au fost semnificativ mai mari în grupul cu ocluzie adâncă comparativ cu martorii [29].

Studii recente au reexaminat efectele interferențelor acute ocluzale artificiale asupra unor parametri precum durerea facială, capacitatea de masticare și oboseala mandibulară. Malocluziile acute vor provoca disconfort extrem; cu toate acestea, rezultatele par să indice că pacienții cu disfuncții mușchilor masticatori au mai puține capacități de adaptare atât la intervențiile active, cât și la cele de control.

as migraine headache, back pain, stomach upset and gastrointestinal ulcers. Patients with myogenous dysfunction consistently suffer from higher levels of stress than those with arthrogeous temporomandibular dysfunction [26]. Depression and lack of sleep have been shown to be significantly more expressed in patients with temporomandibular dysfunction [27]. Depression and widespread chronic pain are significant risk factors for the onset of masticatory muscle dysfunction [28].

Studies suggest that stress disorders may underlie or contribute to the development of chronic temporomandibular dysfunction and may therefore be considered as perpetuating rather than triggering factors. The dysregulation in terms of suppressing the improved negative feedback of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis exists in the case of chronic myogenous facial pain. These results suggest a more central etiology, with dysregulation in stress and pain modulation systems [10]. Indeed, patients with temporomandibular dysfunction with increased self-efficacy measures suffered lower levels of pain, disability or psychological disorders and reported greater use of an active pain adaptation strategy. This evidence is the basis of bio-behavioral interventions.

Occlusion

The relationship between occlusion and dysfunction of the masticatory muscles is based on the vicious cycle theory, where an occlusal interference is assumed to induce hyperactivity and spasm of the affected muscles, which in turn leads to ischemia secondary to blood vessel compression. According to this theory, ischemic contractions are painful and activate muscle nociceptors, thus completing the vicious cycle. While the extent of occlusal „interference” may be short-lived, it is thought to affect self-receptive feedback and trigger bruxism and spasm of masticatory muscles.

Some features of malocclusion have been associated with signs or symptoms of temporomandibular dysfunction: open unilateral occlusion, negative overjet, unilateral crossbite in men and head-to-head occlusion in women. Patients with deep occlusion, especially those with backward inclined maxillary incisors, report more frequent stiffness in the jaw and muscular disorders, and this may be a risk factor for temporomandibular dysfunction. However, this is tempered by the fact that somatization scores were significantly higher in the deep bite group compared to the controls [29].

Recent studies have reviewed the effects of acute artificial occlusal interference on parameters such as facial pain, chewing ability and mandibular fatigue. Acute malocclusions will cause extreme discomfort; however, the results seem to indicate that patients with masticatory muscle dysfunction have less ability to adapt to both active and control interventions.

Alte forme de disfuncții temporomandibulare

Teoretic, trauma sau stimularea nocivă a țesuturilor articulației temporomandibulare (ATM) pot produce o excitație susținută a mușchilor masticatori, care poate servi pentru a proteja sistemul masticator de stimuli și mișcări potențial dăunătoare. Clinic, comorbiditatea frecventă a artralgiei și mialgiei a dus la ipoteze care asociază etiologiile acestora, dar acestea nu au fost dovedite. O astfel de comorbiditate poate reflecta tipare de sensibilizare și referire, mediate de căile aferente primare în articulația temporomandibulară și mușchii masticatori, cosinapsând pe neuronii cornului dorsal (convergență).

Mai mult decât atât, injectarea experimentală de substanțe chimice algice în articulația temporomandibulară de șobolan a dus la o creștere reflexă susținută a activității EMG a mușchilor care deschid cavitatea bucală. Efectele excitatorii au fost, de asemenea, observate în mușchii care închid cavitatea bucală, dar aceștia au fost în general mai slabi. Efectele slabe ale mușchilor care închid cavitatea bucală și efectele mai puternice ale mușchilor antagoniști sugerează asociații mai în concordanță cu reflexele de tip retractor de protecție. În baza datelor disponibile în prezent, se pare că durerea originară din articulația temporomandibulară contribuie minim la dezvoltarea disfuncției mușchilor masticatori.

Bruxism

Actualmente, se studiază extins rolul bruxismului în fiziopatologia disfuncției mușchilor masticatori. Etiologia bruxismului nocturn este probabil legată de modificări ale sistemului nervos central/vegetative, care pot fi modulate prin stress. Etiologia bruxismului diurn este neclară și poate implica factorul de stres la persoanele predispuse.

Bruxismul poate provoca hipertrofie musculară și leziuni severe ale dentiției. Forțele parafuncționale aplicate în timpul bruxismului au fost, de asemenea, sugerate ca fiind o cauză de eșec a implantelor dentare, lezarea țesuturilor parodontale și fracture dentare. Ipotetic, supraîncărcarea repetitivă a articulației temporomandibulare și a mușchilor masticatori prin mișcări de bruxare poate provoca leziuni tisulare, conducând la disfuncție temporomandibulară. Este posibil, de asemenea, că supraîncărcarea musculară poate iniția sau reactiva punctele trigger la indivizii sensibili.

Bruxismul excesiv, cu relaxare insuficientă, la fel ca și în cazul încheștării mandibulare, se consideră că conduce la ischemie musculară și durere. În acest context, cea mai răspândită viziune este aceea că încheștarea repetată a dinților, scrâșnirea sau postura anormală a mandibulei induc disfuncția mușchilor masticatori. Cu toate acestea, aceste obiceiuri sunt extrem de des întâlnite și statistic nu s-a dovedit că ar produce disfuncția mușchilor masticatori.

Studiile populaționale sugerează că scrâșnitul din dinți poate provoca mialgii. Datele disponibile nu susțin conceptul tradițional de disfuncție a mușchilor masticatori ca fiind provocată sau menținută de hi-

Other forms of temporomandibular dysfunction

Theoretically, trauma or noxious stimulation of temporomandibular joint (ATM) tissues may produce sustained excitation of the masticatory muscles, which may serve to protect the masticatory system from potentially harmful stimuli and movements. Clinically, the frequent comorbidity of arthralgia and myalgia has led to hypotheses that associate their etiologies, but these have not been proven. Such comorbidity may reflect patterns of sensitization and referral, mediated by the primary afferent pathways in the temporomandibular joint and masticatory muscles, cosinapsing on the dorsal horn neurons (convergence).

Moreover, the experimental injection of pain chemicals into the rat temporomandibular joint led to a sustained reflex increase in the EMG activity of the muscles that open the oral cavity. Excitatory effects were also observed in the muscles that close the oral cavity, but they were generally weaker. The weak effects of the muscles that close the oral cavity and the stronger effects of the antagonistic muscles suggest associations more consistent with the protective retraction reflexes. Based on currently available data, it appears that the pain originating from the temporomandibular joint contributes minimally to the development of dysfunction of the masticatory muscles.

Bruxism

Currently, the role of bruxism in the pathophysiology of masticatory muscle dysfunction is being studied extensively. The etiology of nocturnal bruxism is probably related to changes in the central/autonomic nervous system, which can be modulated by stress. The aetiology of awake bruxism is unclear and may involve the stress factor in predisposed persons.

Bruxism can cause muscle hypertrophy and severe dentition damage. Parafunctional forces applied during bruxism have also been suggested as a cause of dental implant failure, periodontal tissue damage and dental fractures. Hypothetically, repetitive overload of the temporomandibular joint and masticatory muscles through bruxing may cause tissue injury, leading to temporomandibular dysfunction. It is also possible that muscle overload may initiate or reactivate trigger points in sensitive individuals.

Excessive bruxism, with insufficient relaxation, as in the case of mandibular clenching, is considered to lead to muscle ischemia and pain. In this context, the most widespread view is that repeated clenching of the teeth, grinding or abnormal posture of the jaw induce dysfunction of the masticatory muscles. However, these habits are extremely common and statistically it has not been proven that it would cause dysfunction of the masticatory muscles.

Population studies suggest that grinding teeth can cause myalgia. The available data do not support the traditional concept of masticatory muscle dys-

peractivitatea musculară. Există, de asemenea, puține dovezi care să susțină rolul bruxismului nocturn în etiologia disfuncției mușchilor masticatori, dar rolul obiceiurilor de scrâșnire și încheștare, în special în timpul zilei, încă nu sunt clare. Pe baza datelor, *teoria ciclului vicious* este nejustificabilă, iar un model alternativ, modelul de adaptare la durere, a fost propus pentru a explica modificările motorii la pacienții cu dureri și disfuncții musculare.

Modelul de adaptare la durere (*pain adaptation model*)

Modelul de adaptare la durere (*pain adaptation model*) se bazează pe dovezile privind patologiile persistente de durere musculo-scheletică (inclusiv disfuncțiile mușchilor masticatori — DMM) și propune ca modificările observate în funcția motorie sunt secundare durerii persistente și sunt mediate la nivelul coloanei vertebrale. Modificările ale funcției mușchilor masticatori, secundare durerii musculare experimentale, susțin acest model și confirmă acuzele clinice de disfuncție la pacienții cu DMM. Injectarea de soluție salină hipertonică în mușchii maxilarului induce durere cu o reducere semnificativă a mișcărilor mandibulei și în activitatea EMG în faza agonistă, însoțită de o creștere redusă a activității mușchilor antagoniști. Modelul de adaptare la durere sugerează că durerea va induce inhibarea neuronilor motori α în timpul mișcării de închidere realizată de mandibulă și îi va facilita în timpul activității antagoniste (deschidere). Acest model se potrivește cu exactitate dovezilor disponibile în prezent. Mai recent, a fost sugerat un model mai extins, denumit Modelul Integrat de Adaptare la Durere (*Integrated Pain Adaptation Model*), care include *modelul de adaptare la durere* ca subset. Acest nou model se bazează pe premisa că durerea acționează ca o emoție homeostatică, care necesită un răspuns comportamental. Aceasta implică o antrenare optimizată a unităților motorii, care reprezintă răspunsul integrat al individului la componentele senzoriale-discriminatorii, motivațional-afective și cognitiv-evaluative ale durerii. Această strategie de antrenare își propune să reducă la minimum durerea și să mențină homeostazia [31].

Dacă disfuncția musculară nu este cauza durerii, ci mai degrabă face parte din spectrul unui răspuns de „adaptare la durere”, atunci unele parafuncții, inclusiv unele dintre obiceiurile de bruxare, nu mai pot fi considerate mecanisme etiologice primare în disfuncția mușchilor masticatori. Cu toate acestea, asocierea exactă între bruxism și disfuncția mușchilor masticatori rămâne a fi neelucidată [30].

Punctele trigger și sistemul nervos simpatic

Durerea miofascială, indiferent dacă este în zona feței, a capului sau a altor părți ale corpului, este adesea influențată de prezența unor puncte trigger dureroase [31]. Presiunea pe un punct trigger va activa o durere intensă și va induce referirea către situsuri caracteristice. Punctul trigger (PTr) reprezintă o zonă de țesut muscular dur, care poate fi nodular sau cu aspect de bandă întinsă. Datele sugerează că PTr se

function as being caused or maintained by muscle hyperactivity. There is also little evidence to support the role of sleep bruxism in the etiology of masticatory muscle dysfunction, but the role of grinding and clenching habits, especially during the day, is still unclear. Based on the data, the vicious cycle theory is unjustifiable, and an alternative model, the pain adaptation model, has been proposed to explain motor changes in patients with pain and muscular dysfunction.

Pain adaptation model

The pain adaptation model is based on evidence of persistent musculoskeletal pain conditions (including dysfunction of the masticatory muscles - MMD) and proposes that the changes observed in motor function are secondary to persistent pain and are mediated by the spine. The changes in the function of the masticatory muscles, secondary to the experimental muscle pain, support this model and confirm the clinical claims of dysfunction in the patients with MMD. Injection of hypertonic saline into the jaw muscles induces pain with a significant reduction in jaw movements and EMG activity in the agonist phase, accompanied by a reduced increase in antagonist muscle activity. The pain adaptation model suggests that pain will induce inhibition of α motor neurons during the closing movement of the mandible and facilitate it during antagonistic (opening) activity. This model exactly matches the evidence currently available. More recently, a larger model, called the Integrated Pain Adaptation Model, has been suggested, which includes the pain adaptation model as a subset. This new model is based on the premise that pain acts as a homeostatic emotion, which requires a behavioral response. This implies an optimized training of the motor units, which represents the integrated response of the individual to the sensory-discriminatory, motivational-affective and cognitive-evaluative components of pain. This training strategy aims to minimize pain and maintain homeostasis [31].

If muscular dysfunction is not the cause of pain, but rather is part of the spectrum of a „pain adaptation” response, then some parafunctions, including some of the bruxing habits, can no longer be considered as primary etiological mechanisms in masticatory muscle dysfunction. However, the exact association between bruxism and the dysfunction of the masticatory muscles remains to be elucidated [30].

Trigger points and the sympathetic nervous system

Myofascial pain, whether it is in the area of the face, head or other parts of the body, is often influenced by the presence of painful trigger points [31]. Pressure on a trigger point will trigger intense pain and induce referral to characteristic sites. The trigger point (TrP) is a zone of hardened muscle tissue, which may be nodular or with a taut band appearance. The data suggest that TrP is found in the area of uncontrolled electrophysiological activity at

găsesc în zona activității electrofiziologice necontrolate la joncțiunea neuromusculară în porțiunea marginală motorie. Aceasta conduce la o contracție localizată, care împreună cu porțiunile motorii active adiacente contribuie la formarea benzii întinse sau a nodulului [31]. Contractia continuă în zona PTr duce la hipoxie localizată (hipoperfuzie), pH scăzut și acumularea de mediatori proinflamatorii. pH-ul redus crește activitatea receptorilor periferici, sensibilizând în continuare nociceptorii musculari. Cu toate acestea, contractia localizată în PTr nu este asociată cu hiperactivitatea musculară generalizată, deci acest fenomen nu trebuie confundat cu teoria hiperactivității musculare. Apariția PTr-urilor active este considerată a fi legată de traume musculare, în special prelungirea excentrică a mușchilor în timpul contracției. Cu toate acestea, experimentele orientate spre inducerea unei astfel de leziuni au fost în mare parte neconcludente.

S-a sugerat că hipoperfuzia musculară poate fi factorul primar în inițierea durerii musculare, posibil datorită modificărilor controlului simpatic. Mai mult decât atât, porțiunile marginale motorii, necontrolate, dezvoltă sensibilitatea la activitatea sistemului nervos simpatic. În mod similar, nociceptorii sensibilizați pot fi activați prin activitate simpatică. Astfel, sistemul nervos simpatic este capabil să inițieze în mod independent toate caracteristicile disfuncțiilor mușchilor masticatori. Cu toate acestea, există în prezent date insuficiente pentru a susține sau respinge în totalitate această ipoteză.

Stilul de viață

Consumul de tutun a fost asociat cu variabile demografice nefavorabile și o mai prevalentă prezență a durerii la subiecții cu disfuncții temporomandibulare, dar aceste efecte au fost mai puțin pronunțate în cazul durerii miofasciale [32]. Fumatul și intensitatea acestuia au fost corelate pozitiv cu intensitatea durerii la pacienții cu disfuncții temporomandibulare, fără diferențe între algiiile artrogene și miogene [33]. Consumul de tutun a fost semnificativ mai mare la pacienții cu mialgia în comparație cu cei cu alte forme de disfuncții temporomandibulare sau cei din loturile de control. Menținerea unui program nutrițional organizat a fost identificat semnificativ mai puțin frecvent în cazurile de disfuncții ale mușchilor masticatori [18]. Studiarea factorilor de risc legați de stilul de viață este de perspectivă, permițând abordări inițiale conservatoare în managementul primar al pacienților cu disfuncție a mușchilor masticatori.

Genetică

La om nu s-a găsit nici o dovadă privind ereditatea pentru nici o formă de disfuncție temporomandibulară. Într-un studiu asupra gemenilor monozigotici și dizigotici, nu a fost găsită nicio concordanță cu semnele și simptomele de disfuncție temporomandibulară. Un studiu asupra pacienților femei cu disfuncția mușchilor masticatori și a rudelor lor de gradul I nu a evidențiat, de asemenea, că ar exista vreo agregare familială. Cu toate acestea, s-au identificat influențe genetice asupra dezvoltării disfuncției temporoman-

the neuromuscular junction in the marginal motor portion. This leads to a localized contraction, which together with the adjacent active motor portions contributes to the formation of the taut band or the nodule [31]. Continuous contraction in the TrP area leads to localized hypoxia (hypoperfusion), low pH and accumulation of pro-inflammatory mediators. The low pH increases the activity of peripheral receptors, further sensitizing the muscle nociceptors. However, localized contraction in TrP is not associated with generalized muscle hyperactivity, so this phenomenon should not be confused with muscle hyperactivity theory. The occurrence of active TrP is considered to be linked to muscle trauma, especially the eccentric extension of the muscles during contraction. However, experiments aimed at inducing such a lesion were largely inconclusive.

It has been suggested that muscle hypoperfusion may be the primary factor in the initiation of muscle pain, possibly due to changes in sympathetic control. Moreover, the uncontrolled, marginal motor portions develop sensitivity to the activity of the sympathetic nervous system. Similarly, sensitized nociceptors can be activated by sympathetic activity. Thus, the sympathetic nervous system is able to initiate independently all the characteristics of the dysfunction of the masticatory muscles. However, there is currently insufficient data to fully support or reject this hypothesis.

Lifestyle

Tobacco consumption was associated with unfavorable demographic variables and a more prevalent presence of pain in subjects with temporomandibular dysfunction, but these effects were less pronounced in the case of myofascial pain [32]. Smoking and its intensity were positively correlated with pain intensity in patients with temporomandibular dysfunction, without differences between arthrogenous and myogenous pain [33]. Tobacco use was significantly higher in patients with myalgia compared to those with other forms of temporomandibular dysfunction or those in the control groups. The maintenance of an organized nutritional program was identified significantly less frequently in cases of the masticatory muscles dysfunction [18]. The study of the risk factors related to the lifestyle is of perspective, allowing initial conservative approaches in the primary management of patients with dysfunction of the masticatory muscles.

Genetics

In humans no evidence of heredity was found for any form of temporomandibular dysfunction. In a study of monozygotic and dizygotic twins, no correlation was found with the signs and symptoms of temporomandibular dysfunction. A study of female patients with dysfunction of masticatory muscles and their first-degree relatives also did not reveal that there was any family aggregation. However, genetic influences on the development of temporomandibular dysfunction have been identified [34]. A

dibulare [34]. S-a evidențiat o asocierie semnificativă între polimorfismele genei transportoare de serotonină și disfuncția temporomandibulară în populația de origine japoneză [34]. A fost raportată și o relație între fenotipul clinic al disfuncției temporomandibulare (artrogenă vs miogenă) și polimorfismul COMT. S-au identificat 3 variante genetice (haplotipuri) ale genei care codifică COMT, care au fost desemnate ca: sensibilitate la durere joasă (LPS), sensibilitate la durere medie (APS) și sensibilitate la durere înaltă (HPS). Aceste haplotipuri cuprind 96% din populația umană și cinci combinații ale acestor haplotipuri s-au dovedit a fi puternic asociate cu sensibilitatea la durere experimentală. Prezența chiar și a unui singur haplotip LPS a diminuat riscul de a dezvolta DMM de până la 2,3 ori. Haplotipul LPS produce nivele mult mai mari de activitate enzimatică COMT în comparație cu haplotipurile APS sau HPS. Inhibarea COMT la șobolan determină o creștere marcată a sensibilității la durere. Astfel, activitatea COMT influențează substanțial sensibilitatea la durere, iar cele trei haplotipuri majore determină activitatea COMT la om, care se corelează invers cu sensibilitatea la durere și riscul de a dezvolta disfuncția mușchilor masticatori. Într-un studiu care a examinat haplotipurile receptorilor β -adrenergici, dezechilibrele pozitive sau negative ale funcției receptorilor au crescut vulnerabilitatea la condiții de algie persistentă, cum ar fi în cazul disfuncțiilor temporomandibulare. Același grup a arătat mai târziu primele dovezi directe că activitatea COMT redusă duce la creșterea sensibilității la durere prin mecanismul β -adrenergic [14]. Variația genetică în COMT pare să fie specifică nu pentru disfuncția mușchilor masticatori, ci mai degrabă pentru sensibilitatea la durere și dezvoltarea de durere persistentă, la general, și acționează prin sistemul opioid. Recent au fost identificați mai mulți noi factori de risc genetici pentru disfuncția temporomandibulară, incluzând receptorii glucocorticoizi (NR3C1), proteinkinaza (CAMK4), receptorii muscarinici (CHRM2), coregulatorii de transcripție (IFRD1) și agenții de fosforilare a proteinelor G (GRK5) [38]. Genele reprezintă potențial markeri importanți ai riscului pentru disfuncția temporomandibulară și pentru identificarea potențialelor ținte pentru intervenție terapeutică. De exemplu, afecțiunile algice rezultate din activitatea scăzută a COMT și/sau nivelele ridicate de catecolamină pot fi tratate cu agenți farmacologici care blochează ambii receptorii β 2- și β 3-adrenergici. Disreglarea adrenergică a fost observată la pacienții cu disfuncție temporomandibulară sau fibromialgie [13], iar tratamentul în faza acută cu propranolol în doze mici a dus la îmbunătățirea pe termen scurt. Cu toate acestea, eficacitatea clinică a propranololului depinde de haplotipul COMT [35]. Aceste studii conduc la stabilirea farmacogenomiei în managementul disfuncției mușchilor masticatori.

Tulburările de somn

Asocieri între durere și tulburările de somn au fost documentate în mai multe eșantioane de pacienți cu

significant association between serotonin transporter gene polymorphisms and temporomandibular dysfunction in a population of Japanese origin has been shown [34]. A relationship between the clinical phenotype of temporomandibular dysfunction (arthrogenous vs myogenous) and COMT polymorphism has also been reported. There were identified 3 genetic variants (haplotypes) of the COMT coding gene, which were designated as: low pain sensitivity (LPS), medium pain sensitivity (APS) and high pain sensitivity (HPS). These haplotypes comprise 96% of the human population and five combinations of these haplotypes have been shown to be strongly associated with sensitivity to experimental pain. The presence of even a single LPS haplotype decreased the risk of developing MMD up to 2.3-fold. The LPS haplotype produces much higher levels of COMT enzymatic activity compared to APS or HPS haplotypes. Inhibition of COMT in rats results in marked increase in pain sensitivity. Thus, COMT activity substantially influences pain sensitivity, and the three major haplotypes determine COMT activity in humans, which correlates inversely with pain sensitivity and the risk of developing masticatory muscle dysfunction. In a study that examined β -adrenergic receptor haplotypes, positive or negative receptor function imbalances increased vulnerability to persistent pain conditions, such as temporomandibular dysfunction. The same group later showed the first direct evidence that reduced COMT activity leads to increased pain sensitivity through the β -adrenergic mechanism [14]. The genetic variation in COMT seems to be specific not to the dysfunction of the masticatory muscles, but rather to the pain sensitivity and the development of persistent pain, in general, and acts through the opioid system. Recently, several new genetic risk factors for temporomandibular dysfunction have been identified, including glucocorticoid receptors (NR3C1), protein kinases (CAMK4), muscarinic receptors (CHRM2), transcriptional co-regulators (IFRD1), and G protein phosphorylation agents (GRK5) [38]. The genes represent potential important risk markers for temporomandibular dysfunction and for identifying potential targets for therapeutic intervention. For example, pain disorders resulting from low COMT activity and/or high levels of catecholamine can be treated with pharmacological agents that block both β 2- and β 3-adrenergic receptors. Adrenergic dysregulation has been observed in patients with temporomandibular dysfunction or fibromyalgia [13], and treatment in the acute phase with propranolol at low doses has resulted in short-term improvement. However, the clinical efficacy of propranolol depends on the COMT haplotype [35]. These studies lead to the establishment of pharmacogenomics in the management of masticatory muscle dysfunction.

Sleep disorders

Associations between pain and sleep disorders have been documented in several samples of patients

dureri persistente, de obicei în asociere cu depresia. Cercetări recente sugerează interacțiuni bidirecționale între experiența durerii și procesul de somn. Dureea interferează cu capacitatea de a dormi, iar somnul perturbat contribuie la percepția sporită a durerii. Mai mult, s-a sugerat recent că un somn insuficient poate interfera cu modularea endogenă a durerii [36]. Unele sindroame de durere, cum ar fi durerea de cap în cluster și fibromialgia, prezintă somnul perturbat ca expresie a unei fiziopatologii comune.

Severitatea durerii pare a fi un parametru major în apariția somnului perturbat [3]. Într-adevăr, dereglările algice și trezirea asociată durerii sunt frecvente în durerea orofacială persistentă și sunt legate de intensitatea durerii. Pacienții cu disfuncțiile mușchilor masticatori raportează adesea un somn insuficient și s-a dovedit în mod obiectiv că au o calitate a somnului mai redusă decât pacienții cu algii artrogene sau dureri de cap zilnice. Aceste date sugerează că, în unele cazuri de disfuncții ale mușchilor masticatori, perturbarea somnului nu poate fi doar un rezultat al durerii, dar, la fel ca în fibromialgie, poate face parte din procesul de maladie în sine. Trezirile asociate durerii apar la aproximativ 1/4 din pacienții cu DMM și sunt legate de gradul de sensibilitate musculară. Insomnia primară a fost asociată cu praguri de durere reduse, mecanice și termice, la nivelul mușchilor orofaciali [3].

Comorbiditățile disfuncțiilor mușchilor masticatori

Disfuncția mușchilor masticatori (DMM) a fost asociat semnificativ cu o serie de comorbidități, cum ar fi sindromul colonului iritabil, fibromialgia, migrena și dureri de cap de tip tensional [39, 40, 41, 42]. Unii pacienți cu DMM prezintă dureri extinse, alții însă nu, și par să răspundă la terapie în mod diferit. Există indicii că aceste comorbidități și DMM au în comun o tulburare de bază în modularea durerii și a factorilor psihosociali. Studiul acestor asociații va dezvălui fără îndoială noi aspecte asupra fiziopatologiei DMM. Este posibil ca DMM să fie un fenomen gradat de la regional spre generalizat, cu alte comorbidități sau, în mod alternativ, să existe două subseturi de DMM: cu sau fără durere și comorbiditate extinsă.

Discuții

În etiologia disfuncțiilor mușchilor masticatori pot fi implicați mai mulți factori, susceptibilitatea gazdelor jucând un rol important pe mai multe nivele. Trăsăturile fizice, influențate genetic (modularea durerii, farmacogenomica) pot interacționa cu trăsăturile psihologice pentru a determina debutul, evoluția bolii și riscul de apariție a unei algii persistente. Parametrii de mediu, cum ar fi etnia, cultura și stresul, sunt variabile esențiale în cadrul abilităților pacientului de a face față (coping) și în cazul solicitării de tratament. Diferențele în procesarea durerii între diferite sindroame de durere orofacială, observate prin studiile de imagistică moleculară, sugerează că fiecare poate avea un tipar individual a durerii [9].

with persistent pain, usually in association with depression. Recent research suggests two-way interactions between pain experience and the sleep process. Pain interferes with the ability to sleep, and disturbed sleep contributes to increased perception of pain. Furthermore, insufficient sleep has recently been suggested to interfere with endogenous pain modulation [36]. Some pain syndromes, such as cluster headache and fibromyalgia, present disturbed sleep as an expression of a common pathophysiology.

Pain severity seems to be a major parameter in the occurrence of disturbed sleep [3]. Indeed, pain disorders and pain-related awakening are common in persistent orofacial pain and are related to pain intensity. Patients with dysfunction of the masticatory muscles often report insufficient sleep and have been shown to have poorer sleep quality than patients with arthrogenous pain or daily headaches. These data suggest that, in some cases of dysfunction of the masticatory muscles, sleep disturbance may not only be a result of pain, but, as in the case of fibromyalgia, may be part of the disease process itself. The pain-related arousals occur in about 1/4 of the patients with MMD and are related to the degree of muscular sensitivity. Primary insomnia has been associated with reduced pain thresholds, mechanical and thermal, in the orofacial muscles [3].

Comorbidities of dysfunction of the masticatory muscles

Masticatory muscle dysfunction (MMD) has been significantly associated with a number of comorbidities, such as irritable bowel syndrome, fibromyalgia, migraine, and tension-type headaches [39, 40, 41, 42]. Some MMD patients experience severe pain, but others do not, and seem to respond to therapy differently. There are indications that these comorbidities and MMD have a common disorder in the modulation of pain and psychosocial factors. The study of these associations will undoubtedly reveal new aspects of the pathophysiology of MMD. MMD may be a regional to generalized phenomenon, with other comorbidities or, alternatively, there may be two subsets of MMD: with or without pain and extended comorbidity.

Discussions

Several factors can be involved in the etiology of masticatory muscle dysfunction, with host susceptibility playing an important role on several levels. Physical traits, genetical influences (pain modulation, pharmacogenomics) may interact with psychological traits to determine the onset, disease progression, and risk of persistent pain. Environmental parameters, such as ethnicity, culture and stress, are essential variables in the patient's coping abilities and in the case of treatment requirement. Differences in pain processing between different orofacial pain syndromes, observed through molecular imaging studies, suggest that each may have an individual pattern of pain [9]. Studies on the neuropeptides in-

Studiile asupra neuropeptidelor implicate în mialgie au relevat mecanisme etiologice la nivel molecular. Elucidarea interacțiunilor specifice de gen, dintre aceste neuropeptide și hormoni și cercetarea modificărilor legate de sex privind sensibilitatea la durere și utilizarea de analgezice ar putea ajuta, de asemenea, la identificarea altor mecanisme fiziopatologice. Împreună, aceste căi evidențiază posibilitatea unor abordări noi și unice pentru tratamentul disfuncțiilor mușchilor masticatori, care implică noi ținte terapeutice moleculare la nivel de receptor și la nivel de fenomene moleculare și stimularea selectivă în cadrul sistemului nervos central. Studiile farmacogenomice ne conduc la elaborarea de tratamente individualizate pentru DMM, țintele farmacoterapeutice emergente apărând la diferite nivele (receptori, proteine reglatoare, enzime). Stabilirea rolului disfuncției simpatice la pacienții cu DMM extinde, de asemenea, posibilitățile pentru intervenții terapeutice specifice, cum ar fi utilizarea de beta-blocante. Cel mai recent, descoperirea unei influențe genetice asupra modulației durerii oferă o țintă terapeutică potențial nouă.

Asocierea consistentă a disfuncțiilor date cu tulburările de somn și alte dereglări sistemice pot oferi căi noi de cercetare asupra fiziopatologiei DMM. Mai mult, cercetarea rolului traumatismelor în etiologia durerii poate conduce la elaborarea protocoalelor de tratament post-traumatism pentru prevenirea apariției disfuncțiilor. Factorii de risc relevanți din stilul de viață la persoanele cu DMM sunt de perspectivă, deoarece modificarea lor poate conduce la crearea unor metode relative facile pentru realizarea tratamentului conservator inițial.

Oricare dintre factorii etiologici menționați poate contribui la dezvoltarea disfuncțiilor mușchilor masticatori la un pacient specific, dar nu și la altul, care ar putea necesita o combinație de alți factori etiologici. Încă nu suntem în măsură să identificăm cu exactitate acești factori la un pacient singular, astfel încât să se implementeze planuri de tratament, bazate pe mecanisme. Cu toate acestea, opțiunile disponibile de tratament sunt încă în măsură să ofere un management adecvat pentru majoritatea pacienților cu disfuncții ale mușchilor masticatori.

Concluzii:

1. Disfuncțiile mușchilor masticatori reprezintă patologii clinice, cu o etiopatogenie complexă (factori genetici, psihosociali, biologici, neuro-umerali, etc.).
2. Rolul și ponderea factorilor etiopatogenetici nu este încă definitiv în formarea manifestărilor tabloului clinic, gravitatea maladiei, în evoluția și consecințele maladiei.
3. Actualmente, noile direcții de cercetare privind etiopatologia disfuncțiilor mușchilor masticatori vor conduce la aplicarea abordărilor multidisciplinare și individualizate în diagnosticul, tratamentul și profilaxia pacienților cu disfuncții a mușchilor masticatori.

Involved in myalgia have revealed etiological mechanisms at the molecular level. Elucidating the gender-specific interactions between these neuropeptides and hormones and investigating sex-related changes in pain sensitivity and use of analgesics could also help identify other pathophysiological mechanisms. Together, these pathways highlight the possibility of new and unique approaches for the treatment of masticatory muscle dysfunctions, which involve new molecular therapeutic targets at the receptor level and at the level of molecular phenomena and selective stimulation within the central nervous system. Pharmacogenomic studies lead to the elaboration of individualized treatments for MMD, the emerging pharmacotherapeutic targets appearing at different levels (receptors, regulatory proteins, enzymes). Establishing the role of sympathetic dysfunction in patients with MMD also extends the possibilities for specific therapeutic interventions, such as the use of beta-blockers. Most recently, the discovery of a genetic influence on pain modulation offers a potentially new therapeutic target.

Consistent association of dysfunctions with sleep disorders and other systemic disorders may offer new avenues for research into the pathophysiology of MMD. Moreover, research into the role of trauma in the etiology of pain can lead to the elaboration of post-trauma treatment protocols to prevent dysfunction. The relevant risk factors in the lifestyle of people with MMD are of great perspective, as their modification can lead to the creation of relatively easy methods to achieve the initial conservative treatment.

Any of the etiological factors mentioned may contribute to the development of dysfunction of the masticatory muscles in one specific patient, but not in another, which may require a combination of other etiological factors. We are not yet able to accurately identify these factors in a single patient, so as to implement treatment plans based on mechanisms. However, the treatment options available are still able to provide adequate management for most patients with masticatory muscles dysfunction.

Conclusions:

1. The dysfunctions of the masticatory muscles represent clinical conditions, with complex etiopathogenetics (genetic, psychosocial, biologic, neuro-humoral and other factors).
2. The role and weight of the etiopathogenetical factors is not yet completely defined in the way clinical symptoms manifest, the severity of the disease, in the evolution and consequences of the disease.
3. Currently, the new research directions regarding the etiopathophysiology of masticatory muscle dysfunction will lead to the application of multidisciplinary and individualized approaches in the treatment of patients with masticatory muscle dysfunction.

Bibliografie/References:

1. de Leeuw R (ed). American Academy of Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management, ed 4. Chicago: Quintessence, 2008.
2. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377-391.
3. Smith SB, Maixner DW, Greenspan JD, et al. Potential genetic risk factors for chronic TMD: Genetic associations from the OPPERA case control study. *J Pain* 2011;12:T92-T101.
4. Benoliel R, Svensson P, Heir GM, et al. Persistent orofacial muscle pain. *Oral Dis* 2011;17(suppl 1):23-41.
5. Pfau DB, Rolke R, Nickel R, Treede RD, Daublaender M. Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and fibromyalgia syndrome. *Pain* 2009;147:72-83.
6. King CD, Wong F, Currie T, Mauderli AP, Fillingim RB, Riley JL 3rd. Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with irritable bowel syndrome and temporomandibular disorder. *Pain* 2009;143:172-178.
7. Raphael KG, Janal MN, Anathan S, Cook DB, Staud R. Temporal summation of heat pain in temporomandibular disorder patients. *J Orofac Pain* 2009;23:54-64.
8. Greenspan JD, Slade GD, Bair E, et al. Pain sensitivity risk factors for chronic TMD: Descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case control study. *J Pain* 2011;12:T61-T74.
9. Gustin SM, Peck CC, Wilcox SL, Nash PG, Murray GM, Henderson LA. Different pain, different brain: Thalamic anatomy in neuropathic and nonneuropathic chronic pain syndromes. *J Neurosci* 2011;31:5956-5964.
10. Galli U, Gaab J, Ettlin DA, Ruggia F, Ehlert U, Palla S. Enhanced negative-feedback sensitivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in chronic myogenous facial pain. *Eur J Pain* 2009;13:600-605.
11. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Diana A, Doria A, Furlan R. Increased neural sympathetic activation in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:109-117.
12. Maixner W, Greenspan JD, Dubner R, et al. Potential autonomic risk factors for chronic TMD: Descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain* 2011;12:T75-T91.
13. Light KC, Bragdon EE, Grewen KM, Brownley KA, Girdler SS, Maixner W. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. *J Pain* 2009;10:542-552.
14. Nackley AG, Tan KS, Fecho K, Flood P, Diatchenko L, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta2- and beta3-adrenergic receptors. *Pain* 2007;128:199-208.
15. Lee JS, Ro JY. Peripheral metabotropic glutamate receptor 5 mediates mechanical hypersensitivity in craniofacial muscle via protein kinase C dependent mechanisms. *Neuroscience* 2007;146:375-383.
16. Svensson P, Wang MW, Dong XD, Kumar U, Cairns BE. Human nerve growth factor sensitizes masseter muscle nociceptors in female rats. *Pain* 2010;148:473-480.
17. Wang K, Svensson P, Sessle BJ, Cairns BE, Arendt-Nielsen L. Interactions of glutamate and capsaicin-evoked muscle pain on jaw motor functions of men. *Clin Neurophysiol* 2010;121:950-956.
18. Benoliel R, Sela G, Teich S, Sharav Y. Painful temporomandibular disorders and headaches in 359 dental and medical students. *Quintessence Int* 2011;42:73-78.
19. Puri V, Cui L, Liverman CS, et al. Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. *Neuropeptides* 2005;39:409-417.
20. Fischer DJ, Mueller BA, Critchlow CW, LeResche L. The association of temporomandibular disorder pain with history of head and neck injury in adolescents. *J Orofac Pain* 2006;20:191-198.
21. Perez del Palomar A, Doblare M. Dynamic 3D FE modelling of the human temporomandibular joint during whiplash. *Med Eng Phys* 2008;30:700-709.
22. Sale H, Hedman L, Isberg A. Accuracy of patients' recall of temporomandibular joint pain and dysfunction after experiencing whiplash trauma: A prospective study. *J Am Dent Assoc* 2010;141:879-886.
23. Gronqvist J, Häggman-Henrikson B, Eriksson PO. Impaired jaw function and deating difficulties in whiplash-associated disorders. *Swed Dent J* 2008;32:171-177.
24. Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Kononen M, Dworkin SF. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: Towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain* 2005;9:613-633.
25. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, et al. Potential psychosocial risk factors for chronic TMD: Descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain* 2011;12:T46-T60.
26. Galdón MJ, Durá E, Andreu Y, Ferrando M, Poveda R, Bagán JV. Multidimensional approach to the differences between muscular and articular temporomandibular patients: Coping, distress, and pain characteristics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:40-46.
27. Selaimen CM, Jeronymo JC, Brillhante DP, Grossi ML. Sleep and depression risk indicators for temporomandibular disorders in a cross-cultural perspective: A case-control study. *Int J Prosthodont* 2006;19:154-161.
28. Velly AM, Look JO, Schiffman E, et al. The effect of fibromyalgia and widespread pain on the clinically significant temporomandibular muscle and joint pain disorders—A prospective 18-month cohort study. *J Pain* 2010;11:1155-1164.
29. Sonnesen L, Svensson P. Temporomandibular disorders and psychological status in adult patients with a deep bite. *Eur J Orthod* 2008;30:621-629.
30. Manfredini D, Lobbezoo F. Relationship between bruxism and temporomandibular disorders: A systematic review of literature from 1998 to 2008. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:e26-e50.
31. Murray GM, Peck CC. Orofacial pain and jaw muscle activity: A new model. *J Orofac Pain* 2007;21:263-278.
32. Weingarten TN, Iverson BC, Shi Y, Schroeder DR, Warner DO, Reid KI. Impact of tobacco use on the symptoms of painful temporomandibular joint disorders. *Pain* 2009;147:67-71.
33. Sanders AE, Maixner W, Nackley AG, et al. Excess risk of temporomandibular disorder associated with cigarette smoking in young adults. *J Pain* 2012;13:21-31.
34. Ojima K, Watanabe N, Narita N, Narita M. Temporomandibular disorder is associated with a serotonin transporter gene polymorphism in the Japanese population. *Biopsychosoc Med* 2007;1:3.
35. Tchivileva IE, Lim PF, Smith SB, et al. Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:239-248.
36. Edwards RR, Grace E, Peterson S, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Sleep continuity and architecture: Associations with pain-inhibitory processes in patients with temporomandibular joint disorder. *Eur J Pain* 2009;13:1043-1047.
37. Wong MC, McMillan AS, Zheng J, Lam CL. The consequences of orofacial pain symptoms: A population-based study in Hong Kong. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008;36:417-424.
38. Smith MT, Wickwire EM, Grace EG, et al. Sleep disorders and their association with laboratory pain sensitivity in temporomandibular joint disorder. *Sleep* 2009;32:779-790.
39. Grossi ML, Goldberg MB, Locker D, Tenenbaum HC. Irritable bowel syndrome patients versus responding and nonresponding temporomandibular disorder patients: A neuropsychologic profile comparative study. *Int J Prosthodont* 2008;21:201-209.
40. Clauw DJ. Fibromyalgia: An overview. *Am J Med* 2009;122:S3-S13.
41. Goncalves DA, Bigal ME, Jales LC, Camparis CM, Speciali JG. Headache and symptoms of temporomandibular disorder: An epidemiological study. *Headache* 2010;50:231-241.
42. Ballegaard V, Thede-Schmidt-Hansen P, Svensson P, Jensen R. Are headache and temporomandibular disorders related? A blinded study. *Cephalalgia* 2008;28:832-841.