

อาการปวดฟันนอกแบบ Atypical Odontalgia

ภัทริยาภรณ์ บุญญวงค์

ภาควิชาชีววิทยาช่องปากและวิทยาการวินิจฉัยโรคช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Pattiyaporn Boonyawong

Department of Oral Biology and Diagnostic Sciences, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University

ชม. ทันตสาร 2560; 38(2) : 13-26

CM Dent J 2017; 38(2) : 13-26

บทคัดย่อ

อาการปวดฟันนอกแบบเป็นอาการปวดฟันชนิดหนึ่ง ที่ปราศจากพยาธิสภาพใดๆ ที่ฟันและอวัยวะปริทันต์ การจะให้คำวินิจฉัยว่าอาการปวดฟันที่เกิดขึ้นนี้เป็นอาการปวดฟันนอกแบบ ทันตแพทย์ต้องตรวจประเมินอย่างละเอียดทั่วทั้งบริเวณศีรษะและลำคอ เพื่อป้องกันไม่ให้มีพยาธิสภาพอื่นใด อันก่อให้เกิดอาการปวดฟันได้ อาการปวดฟันนอกแบบจะมีลักษณะความปวดแบบต่อเนื่อง อาการปวดไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อได้รับการกระตุ้น ทั้งจากอุณหภูมิเย็น ร้อน เคี้ยว หรือกัด ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางทันตกรรม พยาธิกำเนิดของอาการปวดฟันนอกแบบไม่ชัดเจน แต่แนวคิดที่มีหลักฐานตามหลักวิทยาศาสตร์สนับสนุนมากที่สุดในปัจจุบัน คือ เป็นอาการปวดเหตุระบบประสาทผิดปกติ และหนึ่งในข้อสนับสนุนแนวคิดนี้คือการให้ยาต้านซึมเศร้ากลุ่มไตรไซคลิกให้ผลดีที่สุดในการรักษาอาการปวดฟันนอกแบบ

คำสำคัญ: อาการปวดฟันนอกแบบ อาการปวดฟันหลอน อาการปวดใบหน้าต่อเนื่องโดยไม่ทราบเหตุ

Abstract

Atypical odontalgia is one type of dental pain, in which no pathological change in a tooth or the periodontium can be detected. The definitive diagnosis for atypical odontalgia can be done, when no pathological conditions of head and neck have been found. The characteristic of atypical odontalgia is the constant pain in a tooth. That pain on a tooth cannot be aggravated by the external stimuli, including cold, hot, chewing or biting. All conventional dental treatments for dental pain fail to relief that pain. The exact pathophysiology of atypical odontalgia is still unclear, however several previous studies proposed that atypical odontalgia is one of the neuropathic pain. To support this proposed hypothesis, it has been shown that the most effective therapy of atypical odontalgia is the use of the tricyclic antidepressant drugs.

Keywords: atypical odontalgia, phantom tooth pain, persistent idiopathic facial pain (PIFP)

Corresponding Author:

ภัทริยาภรณ์ บุญญวงค์

อาจารย์, ภาควิชาชีววิทยาช่องปากและวิทยาการวินิจฉัยโรคช่องปาก, คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 50200

Pattiyaporn Boonyawong

Lecturer, Department of Oral Biology and Diagnostic Sciences, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

E-mail: pattiyaporn@yahoo.com

บทนำ

ขั้นตอนสำคัญที่สุดสำหรับการรักษาทางทันตกรรมคือการวินิจฉัยโรค ซึ่งทันตแพทย์จะต้องค้นหาสาเหตุของปัญหาที่เกิดขึ้นแล้ววางแผนการรักษาให้เหมาะสมกับโรคนั้นๆ แก่ไขที่ต้นเหตุเพื่อให้การรักษาเป็นไปโดยสมบูรณ์ ผู้ป่วยหายขาดจากโรค แต่ถ้าทันตแพทย์ไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ การรักษาที่ทำได้เป็นเพียงการบรรเทาอาการที่เป็นอยู่หรือในกรณีที่เลวร้ายคือให้การวินิจฉัยผิด วางแผนการรักษาผิด ก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วย และหนึ่งในสถานการณ์ที่ลำบากและท้าทายความสามารถอย่างยิ่งสำหรับทันตแพทย์ในการให้ควินิจฉัยคือภาวะที่ผู้ป่วยมาด้วยปัญหาปวดฟัน แต่ทันตแพทย์กลับไม่พบสาเหตุของการปวดฟันอันเกิดจากฟันหรืออวัยวะข้างเคียงเลย

สำหรับสาเหตุของการปวดฟันที่นอกเหนือไปจากพยาธิสภาพของฟันและอวัยวะปริทันต์อย่างที่ทันตแพทย์คุ้นเคยนั้น ได้แก่ อาการปวดที่ (referred pain) ในอวัยวะระบบอื่นแล้วส่งผลมายังฟันทำให้เกิดการปวดฟันขึ้น สาเหตุเหล่านี้ได้แก่ ปัญหาอันเนื่องมาจากกล้ามเนื้อบดเคี้ยว ข้อต่อขากรรไกร โพรงอากาศ เส้นประสาทและเส้นเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณศีรษะและใบหน้า รวมไปถึงโรคหัวใจ ซึ่งสามารถทำการตรวจเพิ่มเติมทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาต้นเหตุของปัญหาได้ แต่เมื่อไม่พบว่ามีคามผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น คำวินิจฉัยหนึ่งที่ทันตแพทย์ไม่ควรละเลยคือ อาการปวดฟันนอกแบบ (atypical odontalgia)

อาการปวดฟันนอกแบบจัดเป็นหนึ่งในอาการย่อยของอาการปวดใบหน้าอกแบบ (atypical facial pain) ตามการจำแนกประเภทของอาการปวดศีรษะของสมาคมโรคปวดศีรษะนานาชาติ (International Headache Society หรือ IHS) ในปี 2013⁽¹⁾ โดยอาการปวดใบหน้าอกแบบถูกจัดไว้ในกลุ่มที่ 13 คืออาการปวดเส้นประสาทสมองและอาการปวดใบหน้าแบบอื่น (painful cranial neuropathies and other facial pains) และจำแนกย่อยเป็นกลุ่มย่อยที่ 13.11 อาการปวดใบหน้าต่อเนื่องโดยไม่ทราบเหตุ (persistent idiopathic facial pain หรือ PIFP)

ในขณะที่กลุ่มผู้ทรงคุณวุฒิด้านความปวดบริเวณช่องปากใบหน้าแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (the American Academy of Orofacial Pain หรือ AAOP) ในปี 2013⁽²⁾ จัดกลุ่มอาการปวดใบหน้าอกแบบและอาการปวดฟันนอก

แบบ ไว้ในกลุ่มอาการปวดประสาทเป็นช่วงและอาการปวดประสาทต่อเนื่อง (episodic and continuous neuropathic pain) และจำแนกไว้ในกลุ่มย่อยอาการปวดประสาทต่อเนื่อง โดยให้ชื่อว่า อาการปวดประสาท (โทรเจมินัล) โดยไม่ทราบเหตุ (idiopathic (trigeminal) neuropathic pain) โดยอ้างอิงการจัดกลุ่มของสมาคมโรคปวดศีรษะนานาชาติ ในปี 2004⁽³⁾ เป็นหลัก ซึ่งการอ้างอิงนี้เป็นการจำแนกกลุ่มแบบเก่าและแยกอาการปวดใบหน้าอกแบบไว้ในกลุ่มย่อยที่ 13.18.4 อาการปวดใบหน้าต่อเนื่องโดยไม่ทราบเหตุ อันเป็นชื่อเดียวกันกับการจัดกลุ่มแบบใหม่ในปี 2013⁽¹⁾

อาการปวดใบหน้าอกแบบถูกจำแนกเป็นกลุ่มอาการใหม่ จากอาการปวดประสาทโทรเจมินัล (trigeminal neuralgia หรือ TN) เป็นครั้งแรกโดย Frazier และ Russell ในปี 1924⁽⁴⁾ โดย Frazier และ Russell เรียกกลุ่มอาการปวดใบหน้าและฟันอันหาสาเหตุใดๆ ไม่ได้ว่า อาการปวดประสาทใบหน้าอกแบบ (atypical facial neuralgia) ต่อมา McElin และ Horton ในปี 1947⁽⁵⁾ ศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดประสาทใบหน้าอกแบบ พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีอาการปวดเฉพาะที่ซึ่งฟันเท่านั้น ไม่พบอาการปวดบริเวณอื่นของใบหน้าเลย จึงบัญญัติศัพท์เรียกอาการปวดเฉพาะที่ซึ่งฟันโดยหาสาเหตุใดๆ ไม่ได้ว่า อาการปวดฟันนอกแบบ

ทั้งอาการปวดใบหน้าอกแบบและอาการปวดฟันนอกแบบ ต่างมีคำจำกัดความร่วมกันในกลุ่มอาการปวดใบหน้าต่อเนื่องโดยไม่ทราบเหตุ โดยสมาคมโรคปวดศีรษะนานาชาติ ในปี 2013⁽¹⁾ ว่า เป็นอาการปวดบริเวณใบหน้าและ/หรือช่องปากที่คงอยู่นาน (persistent facial and/or oral pain) มีอาการแสดงหลากหลาย เกิดอาการมากกว่าวันละ 2 ชั่วโมงทุกวัน และอาการดังกล่าวเกิดขึ้นนานกว่า 3 เดือน โดยตรวจไม่พบความผิดปกติอื่นใดของระบบประสาท และอาการปวดฟันนอกแบบที่จัดเป็นกลุ่มย่อยของอาการปวดใบหน้าต่อเนื่องโดยไม่ทราบเหตุ ได้รับคำจำกัดความที่เฉพาะเจาะจงเพิ่มเติมว่า เป็นอาการปวดอย่างต่อเนื่องของฟันหรือที่กระดูกเข้าฟันหลังจากถอนฟันไป โดยไม่พบว่ามีพยาธิสภาพใดๆ จากฟันและอวัยวะปริทันต์อันก่อให้เกิดความปวดนี้

คำศัพท์อื่นๆ ที่ใช้เรียกในทางสื่อความหมายเดียวกับอาการปวดฟันนอกแบบ ได้แก่ อาการปวดฟันหลอน (phantom tooth pain)⁽⁶⁾ อาการปวดฟันเหตุหลอดเลือด (vascular toothache)⁽⁷⁾ อาการปวดฟันไมเกรน (migrainous

toothache)⁽⁷⁾ กลุ่มอาการปวดฟันและกระดูกเบ้าฟันต่อเนื่อง (persistent dento-alveolar pain disorder หรือ PDAP)⁽⁸⁾ และอาการปวดฟันไม่ทราบเหตุ (idiopathic toothache)⁽⁷⁾

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของการพบอาการปวดฟันนอกแบบในประชากรทั้งหมดไม่มีรายงานระบุอย่างแน่ชัด มีเพียงรายงานของ Marbach และคณะในปี 1982⁽⁶⁾ และ Campbell และคณะในปี 1990⁽⁹⁾ ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มาทำการรักษาคลองรากฟันและพบว่าผู้ป่วยที่ยังคงอาการปวดฟันหลังจากการรักษาคลองรากฟันถึงร้อยละ 3-6 ซึ่งผู้ทำการวิจัยทั้งสองกลุ่มให้ความเห็นพ้องกันว่า อาการปวดที่ยังหลงเหลือหลังจากการรักษาคลองรากฟันคืออาการปวดฟันนอกแบบ แต่อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตที่น่าสนใจสำหรับประเด็นนี้ว่า อาการปวดที่ยังคงเหลืออยู่หลังจากการรักษาคลองรากฟันคืออาการปวดฟันนอกแบบจริง หรือเป็นอาการปวดฟันจากโรคปวดเส้นประสาทโทรเจมินัลเหตุพยาธิสภาพประสาท (painful post-traumatic trigeminal neuropathy หรือ PPTTN) กันแน่ ซึ่งประเด็นนี้จะขอกล่าวในหัวข้อการวินิจฉัยแยกโรคต่อไป

อาการปวดฟันนอกแบบพบได้ในทุกช่วงอายุยกเว้นในวัยเด็ก พบบ่อยในเพศหญิงช่วงอายุ 40-50 ปี^(6,7,9-18) สามารถพบการเกิดอาการปวดฟันนอกแบบได้บ่อยในฟันบนมากกว่าฟันล่าง⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ และมักเกิดกับฟันกรามและฟันกรามน้อยได้บ่อยกว่าฟันซี่อื่นๆ^(16,17,19)

เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค

การให้คำวินิจฉัยว่าอาการปวดฟันที่เกิดขึ้นคืออาการปวดฟันนอกแบบ จัดเป็นการวินิจฉัยโดยใช้การตัดสาเหตุอื่นที่ก่อให้เกิดอาการปวดฟันออกไปเป็นเบื้องต้น ด้วยการตรวจหาพยาธิสภาพของฟัน อวัยวะปริทันต์ และระบบอวัยวะอื่นที่อาจก่อให้เกิดอาการปวดต่างที่มายังฟัน ซึ่งหากไม่พบว่ามีพยาธิสภาพเกิดขึ้นในส่วนอื่นใด จึงจะให้คำวินิจฉัยสุดท้ายว่าเป็นอาการปวดฟันนอกแบบ

เกณฑ์ในการให้คำวินิจฉัยอาการปวดฟันนอกแบบมีหลากหลาย ซึ่งล้วนแล้วแต่อ้างอิงความคิด ความเชื่อ และการประมวลอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นสำคัญ กระทั่งถึงปัจจุบันเท่าที่สืบค้นได้ยังไม่มีการกำหนดอื่นใดที่เป็นทางการ

ของการวินิจฉัยอาการปวดฟันนอกแบบออกมา

เกณฑ์เหล่านี้ประกอบด้วย เกณฑ์ของ Graff-Radford และ Solberg ในปี 1992⁽⁷⁾ เกณฑ์ของ Marbach ในปี 1993⁽²⁰⁾ เกณฑ์ของ Pertes และคณะ ในปี 1995⁽²¹⁾ เกณฑ์ของ Marbach และ Raphael ในปี 2000⁽²²⁾ เกณฑ์ของกลุ่มผู้ทรงคุณวุฒิด้านความปวดบริเวณช่องปากใบหน้าแห่งประเทศไทย ในปี 2013⁽²⁾ ที่อ้างอิงเกณฑ์ของ Okeson และ Bell ในปี 2005⁽²³⁾ และเกณฑ์ของสมาคมโรคปวดศีรษะนานาชาติ ในปี 2013⁽¹⁾

จากเกณฑ์ทั้งหมดตั้งที่กล่าวมาข้างต้น เมื่อนำประมวลเข้าด้วยกันแล้วสามารถสรุปข้อวินิจฉัยเกี่ยวกับอาการปวดฟันนอกแบบได้ว่า เป็นอาการปวดที่เกิดขึ้นกับฟันและกระดูกเบ้าฟันนานกว่า 4 เดือน^(7,21) เนื่องจากพยาธิสภาพรอบปลายรากฟันไม่สามารถเห็นได้จากภาพรังสีในระยะแรกจึงจำเป็นต้องรอเวลานานกว่า 4 เดือน⁽⁷⁾ โดยอาการปวดฟันนี้จะมีลักษณะหลากหลาย ตั้งแต่ปวดร้าว (aching)⁽²¹⁾ ปวดแสบปวดร้อน (burning)⁽²¹⁾ ปวดตุบ (throbbing)⁽²¹⁾ หรือปวดตื้อ (dull)⁽²²⁾ ลักษณะอาการปวดที่พบได้น้อยที่สุดคืออาการปวดแปลบ (sharp pain) ที่เกิดขึ้นร่วมกับอาการปวดร้าวพบได้น้อยกว่าร้อยละ 10⁽²²⁾ นอกจากนี้อาการปวดฟันนอกแบบมักมีอาการปวดคงอยู่อย่างต่อเนื่อง^(2,7,21,23) มีอาการปวดทุกวัน มากกว่าวันละ 2 ชั่วโมง⁽¹⁾ อาการปวดไม่กระจายไปตามเส้นประสาทส่วนปลาย⁽¹⁾ อาการปวดไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อได้รับการกระตุ้นจากอุณหภูมิร้อนเย็นและแรงกด^(2,23) เมื่อเวลาผ่านไปอาการปวดคงที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งในทางที่ขึ้นหรือเลลง^(2,23) อาการปวดไม่รบกวนการนอนหลับของผู้ป่วย⁽²²⁾ เมื่อตรวจทางคลินิกและห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมไม่พบว่ามีพยาธิสภาพใดๆ เกิดขึ้นกับฟันและอวัยวะปริทันต์ รวมทั้งอวัยวะอื่นๆ ที่ก่อให้เกิดอาการปวดต่างที่^(2,7,21-23) ผลการตรวจทางประสาทวิทยาปกติ^(1,24) ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางทันตกรรมใดๆ ทั้งการรักษาคลองรากฟัน การใส่ยาแก้ปวดและการถอนฟัน^(2,21,23) เมื่อใช้ยาชาฉีดในตำแหน่งที่มีอาการปวดไม่สามารถระบุผลที่แน่นอนได้^(2,7,21,23) ผู้ป่วยมีประวัติเคยผ่านการรักษาทางทันตกรรมหรือเคยได้รับอุบัติเหตุเล็กน้อย ในตำแหน่งที่มีการปวด^(1,18,22) โดยอาการปวดมีเหตุสืบเนื่องจากการได้รับอุบัติเหตุหรือการรักษาทางทันตกรรมแล้วคงค้างต่อแม้จะมีการสมานแผลแล้ว⁽¹⁾ และอาจพบความผิดปกติของการรับความรู้สึกได้^(1,25)

การวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยแยกอาการปวดฟันนอกแบบออกจากโรคอื่นๆ ที่ทำให้เกิดอาการปวดฟัน สามารถทำได้ด้วยการซักประวัติและตรวจหาสาเหตุของโรคอย่างละเอียด ซึ่งกลุ่มอาการที่ทำให้เกิดอาการปวดฟันอันมีอาการคล้ายกับอาการปวดฟันนอกแบบที่พบได้บ่อยได้แก่ อาการปวดฟันที่มีสาเหตุจากพยาธิสภาพของฟัน จากกล้ามเนื้อบดเคี้ยวและข้อต่อขากรรไกร จากอาการปวดประสาทโทรเจมินัล และจากโรคปวดเส้นประสาทโทรเจมินัลเหตุพยาธิสภาพประสาท

อาการปวดฟันที่มีสาเหตุจากพยาธิสภาพของฟันซึ่งทันตแพทย์คุ้นเคยเป็นอย่างดี คือ อาการปวดเหตุเนื้อเยื่อในฟัน (pulpal pain) ซึ่งอาจจะเป็นด้วยฟันผุ ฟันแตก ฟันร้าว ถึงเนื้อเยื่อในฟัน อาการปวดจากสาเหตุนี้จะมีลักษณะเฉพาะ สามารถตรวจได้ทางคลินิกและภาพรังสีจะพบสาเหตุของพยาธิสภาพที่ฟัน อาจเป็นรอยผุหรือรอยร้าว ทดสอบด้วยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิและหรือให้แรงขบกัดจะเพิ่มความรุนแรงของอาการปวดฟัน เมื่อเวลาผ่านไปอาการปวดฟันจะเปลี่ยนเป็นตื้อขึ้นหรือเลวลง การฉีดยาชาเฉพาะที่สามารถระงับอาการปวดฟันได้ และตอบสนองต่อการรักษาทางทันตกรรมดี

อาการปวดฟันที่มีสาเหตุจากกล้ามเนื้อบดเคี้ยวและข้อต่อขากรรไกร อาการปวดจากสาเหตุนี้ที่พบได้บ่อยคืออาการปวดพังผืดกล้ามเนื้อ (myofascial pain) ซึ่งสามารถตรวจทางคลินิก ด้วยการคลำหรือกดที่กล้ามเนื้อบดเคี้ยว และเมื่อกดโดนกล้ามเนื้อบดเคี้ยวตำแหน่งที่มีอาการปวด อาการปวดนั้นจะส่งต่อไปยังตำแหน่งอื่นๆ บนใบหน้าหรือฟันซึ่งที่ปวดทันทีเรียกตำแหน่งที่ถูกกดแล้วส่งต่ออาการปวดไปยังตำแหน่งอื่นๆ ว่า จุดกระตุ้นปวดพังผืดกล้ามเนื้อ (myofascial trigger point) โดยมากอาการปวดไม่จำกัดเฉพาะที่ฟัน แต่จะมีที่ขมับข้างหู ใบหน้า ลำคอและบ่าร่วมด้วย และการเคลื่อนไหวขากรรไกร เช่น การเคี้ยว การพูดคุย ทำให้อาการปวดรุนแรงขึ้น

ส่วนอาการปวดฟันที่มีสาเหตุจากอาการปวดประสาทโทรเจมินัลนั้น ลักษณะของความปวดที่เกิดขึ้นจะต่างกับอาการปวดฟันนอกแบบ ในกรณีนี้ผู้ป่วยจะปวดแปลบ (shooting pain) หรือปวดเสียบแทง (lancinating pain) อย่างรุนแรงคล้ายโดนกระแสไฟฟ้าช็อตหรือมีเข็มทิ่มแทง มักเป็นที่ใบหน้าซีกเดียว อาการปวดเป็นไปตามแขนงของเส้นประสาทสมองคู่ที่ห้า อาการปวดมักคงอยู่เป็นนาทีหรือวินาทีและมีช่วงปลอด

ความปวด ดังนั้นความปวดจึงมักปรากฏเป็นช่วงๆ และมักไม่รบกวนการนอนหลับของผู้ป่วย อาการปวดประสาทโทรเจมินัลจะมีตำแหน่งจุดกระตุ้นปวดต่างที่ (trigger point) ซึ่งเพียงสัมผัสโดนเบาๆ ก็ทำให้เกิดอาการปวดอย่างรุนแรงขึ้นได้ และการฉีดยาชาเฉพาะที่ไปยังจุดกระตุ้นปวดต่างที่สามารถลดความปวดได้⁽²⁶⁻³¹⁾ อาการปวดประสาทโทรเจมินัลไม่สัมพันธ์กับการมีประวัติของการได้รับอุบัติเหตุหรือผ่านการรักษาทางทันตกรรมในตำแหน่งที่เกิดความปวดมาก่อน

ในขณะที่โรคปวดเส้นประสาทโทรเจมินัลเหตุพยาธิสภาพประสาท จะมีอาการปวดที่ใบหน้าซีกเดียวหรือภายในช่องปากด้านใดด้านหนึ่งตามแขนงของเส้นประสาทสมองคู่ที่ห้าที่ได้รับภัยอันตราย โดยมีอาการคล้ายกับอาการปวดประสาทโทรเจมินัล แต่อาการปวดของผู้ป่วยจะหลากหลายกว่า โดยอาจพบอาการปวดแสบปวดร้อนและปวดแปลบได้ มักมีอาการปวดต่อเนื่อง⁽³²⁾ ผลตรวจทางประสาทวิทยาแสดงถึงการทำงานผิดปกติของเส้นประสาทโทรเจมินัล คือให้ผลเป็นบวกในภาวะปวดมากเกินไป (hyperalgesia) และ/หรือภาวะปวดเหตุลึ้งเร็วผิดปกติ (allodynia) และ/หรือให้ผลเป็นลบในภาวะรู้สึกน้อยเกินไป (hypoesthesia) และ/หรือภาวะปวดน้อยเกินไป (hypoalgesia) อาการปวดจะเกิดขึ้นภายใน 3-6 เดือน^(1,24) หลังจากการเกิดภัยอันตรายที่เด่นชัดต่อเส้นประสาทโทรเจมินัล สาเหตุของภัยอันตรายนั้นอาจเกิดจากสาเหตุเชิงกล สารเคมี อุณหภูมิ หรือ การได้รับรังสี มีประวัติการรักษาทางทันตกรรม⁽³²⁻³⁴⁾ เช่น ฝ่าหรือถอนฟันคุด ศัลยกรรมจัดกระดูกขากรรไกร (orthognathic surgery) การรักษาระดุกใบหน้าแตกหัก หรือการรักษาคลองรากฟัน⁽³²⁾ บางครั้งอาจพบตำแหน่งจุดกระตุ้นปวดต่างที่ได้อีก โดยเป็นตำแหน่งที่ได้รับภัยอันตรายหรือรอบๆ ตำแหน่งนั้น⁽³²⁾ มักพบความสัมพันธ์ระหว่างการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างอาการปวดฟันนอกแบบและโรคปวดเส้นประสาทโทรเจมินัลเหตุพยาธิสภาพประสาทได้บ่อยครั้ง สิ่งสำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัยคือประวัติการได้รับภัยอันตรายที่เด่นชัดต่อเส้นประสาทและระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการปวด รวมถึงผลตรวจทางประสาทวิทยาที่แสดงถึงการทำงานผิดปกติของเส้นประสาทโทรเจมินัล

ความแตกต่างระหว่างอาการปวดฟันนอกแบบ อาการปวดเหตุเนื้อเยื่อในฟัน อาการปวดพังผืดกล้ามเนื้อ อาการปวดประสาทโทรเจมินัล และโรคปวดเส้นประสาทโทรเจมินัลเหตุพยาธิสภาพประสาท เป็นดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างอาการปวดฟันนอกแบบ อาการปวดเหตุเนื้อเยื่อในฟัน อาการปวดพังผืดกล้ามเนื้อ
อาการปวดประสาทโทรเจมินัล และโรคปวดเส้นประสาทโทรเจมินัลเหตุพยาธิสภาพประสาท^(1,2,5-16,22-27,33,34)

Table 1 Differential diagnosis among atypical odontalgia, pulpal pain, myofascial pain, trigeminal neuralgia and painful post-traumatic trigeminal neuralgia^(1,2,5-16,22-27,33,34)

ข้อแตกต่าง	อาการปวดฟันนอกแบบ	อาการปวดเหตุเนื้อเยื่อในฟัน	อาการปวดพังผืดกล้ามเนื้อ	อาการปวดประสาทโทรเจมินัล	โรคปวดเส้นประสาทโทรเจมินัลเหตุพยาธิสภาพประสาท
1. เพศและอายุของผู้ป่วย	หญิง 40-50 ปี	ทั้งสองเพศ ทุกช่วงอายุ	หญิง 15-35 ปี	หญิง 50-70 ปี	หญิง 50 ปีขึ้นไป
2. พยาธิสภาพทางคลินิก	ไม่พบพยาธิสภาพใดๆ	พบฟันผุ ฟันแตก หรือฟันร้าว	กดค้ำกล้ามเนื้อบดเคี้ยวปวด	แตะสัมผัสจุดกระตุ้นปวด ต่างที่แล้วปวด	ผลตรวจประสาทวิทยา แสดงการทำงานผิดปกติของเส้นประสาทโทรเจมินัล
3. ลักษณะความปวด	ปวดต่อเนื่อง อาจจะปวดร้าว ปวดแสบปวดร้อน ปวดตื้อ หรือปวดตื้อ	ปวดแปลบ	ปวดตื้อลึก	ปวดแปลบหรือปวดเสียบแทง มีช่วงปวดและไม่ปวดสลับกัน	ปวดต่อเนื่อง ปวดแสบปวดร้อน หรือปวดแปลบ
4. ตำแหน่งที่ปวด	เฉพาะที่ฟันหรือกระดูกเข้าฟัน	เฉพาะที่ฟันหรือกระดูกเข้าฟัน	มัดกล้ามเนื้อ	ใบหน้าซีกเดียวตามแขนงของเส้นประสาทสมองคู่ที่ห้า	ใบหน้าซีกเดียวตามแขนงของเส้นประสาทสมองคู่ที่ห้าที่ได้รับบาดเจ็บ
5. การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ	อาการปวดคงที่	อาการปวดมากขึ้น	อาการปวดคงที่	อาการปวดคงที่	อาการปวดคงที่
6. การขยับขากรรไกร	อาการปวดคงที่	อาการปวดคงที่	อาการปวดมากขึ้น	อาจปวดมากขึ้นหรือปวดคงที่	อาจปวดมากขึ้นหรือปวดคงที่
7. จุดกระตุ้นปวดต่างที่	ไม่มี	ไม่มี	มี	มี	อาจมี
8. การตอบสนองต่อยาเฉพาะที่	อาจปวดลดลงหรือปวดคงที่	อาการปวดลดลง	อาการปวดคงที่	ฉีดยาชาที่จุดกระตุ้นปวด ต่างที่ลดความปวดได้	อาจปวดลดลงหรือปวดคงที่
9. ประวัติการได้รับอุบัติเหตุหรือประวัติการรักษาทาง ทันตกรรมในตำแหน่งที่ปวด	ประวัติการบาดเจ็บหรือรักษาทันตกรรมเล็กน้อย น้อยๆ ปวดทันทีที่เกิดเหตุ	อาจมีหรือไม่มี	อาจมีหรือไม่มี	ไม่มี	ประวัติการบาดเจ็บหรือรักษาทันตกรรม มีภัยอันตรายต่อเส้นประสาทเด่นชัด ปวดหลังจากเกิดเหตุ 3-6 เดือน
10. การตอบสนองต่อการรักษาทางทันตกรรม	ไม่ตอบสนอง	ตอบสนอง	ไม่ตอบสนอง	ไม่ตอบสนอง	ไม่ตอบสนอง

พยาธิกำเนิด

ความพยายามอธิบายสาเหตุของอาการปวดฟันนอกแบบเกิดขึ้นครั้งแรกโดย Hunter ในปี 1778 (อ้างจาก 6) ซึ่งในช่วงเวลานั้น Hunter ยอมรับว่าเขาไม่มีความสามารถในการอธิบายปรากฏการณ์นี้ได้ จนกระทั่งล่วงเข้าสู่ศตวรรษที่

19 Frazier และ Russell ในปี 1924⁽⁴⁾ นำเสนอสมมติฐานในการแยกผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งออกมาจากผู้ป่วยที่ปวดประสาทโทรเจมินัล โดยเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่ามีอาการปวดประสาทใบหน้าอกแบบ ต่อมา McElin และ Horton ในปี 1947⁽⁵⁾ แยกกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันเพียงอย่างเดียว

นอกจากกลุ่มดังกล่าวและเรียกชื่อว่าเป็นอาการปวดฟันนอกแบบ จากนั้นการศึกษาเพื่อค้นหาสาเหตุของการเกิดอาการปวดฟันนอกแบบก็เป็นไปอย่างกว้างขวาง ซึ่งสามารถสรุปแนวคิดที่สำคัญๆ ได้ 3 ประการ⁽³⁵⁾ คือ อาการปวดเหตุจิตผิดปกติ (psychogenic pain) อาการปวดเหตุหลอดเลือด (vascular pain) และอาการปวดเหตุระบบประสาทผิดปกติ (neuropathic pain)

1. อาการปวดเหตุจิตผิดปกติ

สำหรับแนวคิดที่ว่าปัจจัยสำคัญในการก่อให้เกิดอาการปวดฟันนอกแบบและอาการปวดใบหน้าอกแบบเกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ของจิตใจ เกิดขึ้นเนื่องจากหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบและอาการปวดใบหน้าอกแบบ มักมีความผิดปกติของจิตใจเกิดร่วมด้วย โดยส่วนใหญ่มักเป็นภาวะซึมเศร้า^(10,12,18,36-39) ดังนั้นแนวคิดที่เชื่อว่าความผิดปกติของจิตใจทำให้เกิดอาการปวดฟันนอกแบบและอาการปวดใบหน้าอกแบบจึงถูกเสนอขึ้น แนวคิดนี้เผยแพร่ครั้งแรกโดย Engel ในปี 1951⁽³⁶⁾ เขาอธิบายว่า การแปรปรวนทางอารมณ์เป็นสาเหตุหลักของการเกิดอาการปวดใบหน้าอกแบบและ Lesse ในปี 1956⁽⁴⁰⁾ ย้ำแนวคิดนี้ด้วยการตรวจผู้ป่วยที่มีอาการปวดใบหน้าอกแบบจำนวน 18 ราย และอาการปวดฟันนอกแบบจำนวน 8 ราย แล้วสรุปว่าอาการปวดเหล่านี้มีสาเหตุมาจากความผิดปกติของจิตใจ

แต่ประเด็นถกเถียงที่สำคัญของแนวคิดนี้คือ ความผิดปกติของจิตใจเป็นสาเหตุของการเกิดอาการปวดฟันนอกแบบที่แท้จริง หรือเป็นเพียงผลที่สืบเนื่องมาจากการปวดเรื้อรังเป็นระยะเวลานานของอาการปวดฟันนอกแบบเท่านั้น Graff-Radford และ Solberg ในปี 1993⁽³⁸⁾ จึงทำการศึกษาเปรียบเทียบภาวะซึมเศร้าระหว่างผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบ 19 ราย กับผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะเรื้อรัง 19 ราย ที่มีเพศและอายุใกล้เคียงกัน พบว่า ไม่มีความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่ม ดังนั้นภาวะซึมเศร้าจึงไม่ใช่สาเหตุของการเกิดอาการปวดฟันนอกแบบ และข้อสรุปนี้ตรงกันกับการศึกษาของ Brooke และ Merskey ในปี 1994⁽⁴¹⁾

อย่างไรก็ตามแม้ความผิดปกติของจิตใจจะไม่ใช่อสาเหตุของการเกิดอาการปวดฟันนอกแบบ แต่การพบปัญหาด้านจิตใจร่วมกับการเกิดอาการปวดฟันนอกแบบจำเป็นที่จะต้องทำการรักษาควบคู่กัน ดังการศึกษาของ List และคณะในปี 2007⁽¹⁸⁾ ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบมีค่า

คะแนนภาวะซึมเศร้่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในการศึกษาของ Baad-Hansen และคณะในปี 2008⁽³⁵⁾ ศึกษาเปรียบเทียบภาวะซึมเศร้่าระหว่างผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบกับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติบริเวณขมับ-ขากรรไกร (temporomandibular disorders) หรือทีเอ็มดี (TMD) ผลที่ได้พบว่าค่าคะแนนภาวะซึมเศร้่าของทั้งสองกลุ่มอยู่ในช่วงปานกลางถึงสูง

2. อาการปวดเหตุหลอดเลือด

ผู้นำเสนอแนวคิดนี้เป็นกลุ่มแรกคือ Rees และ Harris ในปี 1979⁽⁴²⁾ เนื่องจากเมื่อทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบจำนวน 44 รายและพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้ถึงร้อยละ 30 ที่มีปัญหาปวดศีรษะไมเกรนร่วมด้วย ดังนั้น Rees และ Harris จึงตั้งข้อสันนิษฐานว่าอาการปวดฟันนอกแบบน่าจะเป็นภาวะที่มีสาเหตุจากอาการปวดเช่นเดียวกันกับไมเกรน ซึ่งในขณะนั้นแนวคิดเกี่ยวกับไมเกรนคือเป็นภาวะที่เกิดจากการหดตัวของเส้นเลือดในสมองมากกว่าปกติ การหดตัวของเส้นเลือดส่งผลให้ปริมาณของเลือดลดลง เมื่อมีเลือดมาเลี้ยงที่สมองลดลงทำให้เกิดอาการปวดศีรษะขึ้น จึงจัดไมเกรนเป็นอาการปวดศีรษะเหตุหลอดเลือด (vascular headache)^(43,44) อาการปวดฟันนอกแบบจึงถูกจัดเป็นหนึ่งในกลุ่มอาการปวดเหตุหลอดเลือดด้วย ข้อสันนิษฐานนี้ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาของ Brooke ในปี 1980⁽¹⁰⁾ ที่ทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบ 22 รายและพบว่าร้อยละ 22 ของผู้ป่วยเหล่านี้มีปัญหาปวดศีรษะไมเกรนร่วมด้วย

อย่างไรก็ตามเมื่อเทคโนโลยีทางการแพทย์ก้าวหน้ามากขึ้น มีเครื่องโพซิตรอนอีมิสชันโทโมกราฟี (positron emission tomography scanner) หรือ เพทสแกน (PET scan) ที่สามารถตรวจวัดระดับการทำงานของเซลล์ในระบบต่างๆ ได้ สาเหตุการเกิดไมเกรนจึงได้รับการยอมรับว่าเป็นเพราะเกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบประสาทส่วนควบคุมระบบโทรเจมีโนวาสคูลาร์ (trigeminovascular system) แล้วส่งผลให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดในสมองตามมา^(43,44) ดังนั้นแนวคิดที่ว่าอาการปวดฟันนอกแบบมีสาเหตุจากอาการปวดเหตุหลอดเลือด จึงขาดหลักฐานทางวิทยาศาสตร์รองรับ และนอกจากนี้หากสาเหตุของการปวดฟันนอกแบบเป็นเช่นเดียวกับการปวดศีรษะไมเกรน การใช้ยารักษาไมเกรนจึงควรจะให้ผลระงับอาการปวดฟันในอาการปวดฟันนอกแบบได้ แต่ไม่ปรากฏว่ามีรายงานเกี่ยวกับเรื่องนี้⁽³⁵⁾

3. อาการปวดเหตุระบบประสาทผิดปกติ

แนวคิดนี้เป็นแนวคิดที่ได้รับความเชื่อถือมากที่สุดในปัจจุบัน โดยตั้งบนพื้นฐานที่ว่า การเกิดภัยอันตรายกับอวัยวะต่างๆ บริเวณใบหน้าและช่องปาก แม้ว่าจะเป็นการรักษาทางทันตกรรมเล็กๆ น้อยๆ ที่ไม่ก่อให้เกิดภัยอันตรายกับเส้นประสาทโดยตรง เช่น การทำศัลยกรรมปริทันต์ การครอบฟัน การทำครอบฟัน การจัดฟัน และการฉีดยาชา ล้วนก่อให้เกิดภัยอันตรายต่อเส้นประสาททั้งสิ้น^(7,20,23) ภัยอันตรายเหล่านี้ อาจทำให้เส้นประสาทได้รับบาดเจ็บ จนเกิดกระบวนการสูญเสียการรับรู้ (deafferentation) ขึ้น และภายหลังจากการซ่อมแซมตัวเองของเส้นประสาทเสร็จสิ้น การตอบสนองต่อสิ่งเร้าจะเปลี่ยนแปลงไป^(7,20,23)

กลไกในการก่อให้เกิดอาการปวดฟันผ่านการสูญเสียการรับรู้นั้นมีหลากหลาย อาทิ เกิดการทำให้ไว (sensitization) ของเส้นใยรับความรู้สึกของเนื้อเยื่อ (nociceptive fiber)⁽¹⁹⁾ เกิดการแตกหน่อ (sprouting) หรือเกิดการสร้างเนื้องอกประสาท (neuroma) ของเส้นประสาทโดยรอบตำแหน่งที่ได้รับภัยอันตรายขึ้น^(9,15,45-49) โดยความเชื่อในกลไกนี้ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดย Holland ในปี 1995⁽⁴⁵⁾ ที่แสดงให้เห็นว่าระบบประสาทของฟันจะตอบสนองต่อภาวะเนื้อเยื่อในอักเสบ (pulpitis) ด้วยการเปลี่ยนแปลงการเรียงตัวของเส้นใยประสาทที่ชายปริทันต์ (periodontal plexus) ในลักษณะเดียวกันกับการเกิดการแตกหน่อหรือการสร้างเนื้องอกประสาทขึ้น เกิดการเชื่อมต่อกันของระบบประสาทรับความรู้สึก (sensory system) กับระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system)^(7,9,13,46-48) และเกิดการเปลี่ยนแปลงในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system)^(15,19,20,46-50)

เมื่อเส้นประสาทรับความรู้สึกได้รับบาดเจ็บ เส้นประสาทจะไวต่อการกระตุ้นมากกว่าปกติผ่านการลดลงของระดับกั้น (threshold) จึงเสมือนเส้นประสาทถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่องเกิดการเพิ่มขึ้นของโซเดียมแชนเนล (sodium channels)⁽⁵¹⁾ นอกจากนี้จะเกิดการสร้างเส้นประสาทใหม่ชนิดเดียวกันเพื่อทดแทนเส้นประสาทส่วนที่เสียไปโดยเส้นประสาทส่วนที่ไม่ได้รับบาดเจ็บ^(47,48) จึงยังเพิ่มความไวต่อการรับสิ่งเร้ามากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามภาวะนี้เป็นภาวะที่สามารถคืนกลับได้ เมื่อเส้นประสาทที่ได้รับบาดเจ็บกลับคืนสู่สภาพสมบูรณ์ ดังนั้นเหตุผลที่จะใช้อธิบายว่า ทำไมผู้ป่วยบางรายจึงเกิดภาวะนี้อย่างต่อเนื่อง

เนื่อง ไม่หายตามปกติ จึงยังเป็นปริศนาที่ต้องหาคำตอบต่อไป การทดลองทางคลินิกเพื่อใช้ประเมินผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบมีหลายประการ เช่น การตรวจรีเฟล็กซ์กะพริบตา (blink reflex) ของ Baad-Hansen และคณะในปี 2005⁽⁵²⁾ ซึ่งตรวจรีเฟล็กซ์กะพริบตาในผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบ ปรากฏว่าไม่มีความแตกต่างของรีเฟล็กซ์กะพริบตา ระหว่างด้านที่มีอาการปวดฟันกับด้านที่ไม่ปวดฟัน ต่อมา Baad-Hansen และคณะทำการศึกษาต่อเนื่องในปี 2006⁽⁵³⁾ โดยศึกษา รีเฟล็กซ์กะพริบตาเปรียบเทียบกับระหว่างผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบกับคนปกติ ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบมีความผิดปกติของรีเฟล็กซ์กะพริบตา โดยตอบสนองได้น้อยและช้ากว่าคนปกติ Baad-Hansen และคณะจึงสรุปว่าผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบ มีความผิดปกติของการทำงานในระบบประสาทส่วนกลาง ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Hagelberg และคณะในปี 2003⁽⁵⁴⁾ ที่ใช้เพทสแกนตรวจผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบ พบว่าการทำงานของตัวรับโดปามีน ดีทู (dopamine D2 receptor) ในระบบประสาทส่วนกลางมีการเปลี่ยนแปลงไป จึงสรุปว่าระบบโดปามีนมีส่วนเกี่ยวข้องกับอาการปวดฟันนอกแบบ ต่อมา Baad-Hansen และคณะในปี 2013⁽²⁵⁾ ตรวจการรับความรู้สึกภายในช่องปากเปรียบเทียบกับระหว่างผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบกับคนปกติ ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบร้อยละ 87.3 มีความผิดปกติของการรับความรู้สึกภายในช่องปาก โดยจะตอบสนองต่อการกระตุ้นเชิงกลและความเย็นได้น้อยกว่าคนปกติ Baad-Hansen และคณะ จึงแนะนำว่าการตรวจการรับความรู้สึกภายในช่องปากสามารถช่วยวินิจฉัยแยกโรคอาการปวดฟันนอกแบบได้ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Porporatti และคณะ ในปี 2014⁽⁵⁵⁾ ซึ่งตรวจการรับความรู้สึกภายในช่องปากของผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบเปรียบเทียบกับระหว่างด้านที่มีอาการปวดฟันกับด้านที่ไม่ปวดฟัน ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าด้านที่มีอาการปวดฟัน มีระดับเริ่มปวด (pain threshold) ต่ำกว่าความร้อนต่ำกว่าและมีภาวะปวดเหตุสิ่งเร้าปรกติเชิงกล (mechanical allodynia) สูงกว่า จึงสรุปว่าผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบ มีความผิดปกติของการทำงานในระบบประสาทส่วนกลาง

ในด้านการศึกษาก็เกี่ยวกับการใช้ยาเพื่อประเมินอาการ

ปวดฟันนอกแบบ มีรายงานของ Baad-Hansen และคณะ ในปี 2007⁽⁵⁶⁾ ใช้ยาเฟนทานิล (fentanyl) ซึ่งเป็นตัวทำการ มีวโอปิออยด์ (μ -opioid agonist) มีคุณสมบัติในการเข้า จับหรือทำปฏิกิริยากับตัวรับมีวโอปิออยด์และแสดงฤทธิ์ออก ได้ และเอส-เคตามีน (S-ketamine) ที่เป็นตัวต้านเอ็นเอ็มดี เอ (NMDA antagonist) มีคุณสมบัติในการเข้าจับหรือทำ ปฏิกิริยากับตัวรับเอ็นเอ็มดีเอ แต่ไม่กระตุ้นให้แสดงฤทธิ์ออก มา ฉีดเข้าเส้นเลือดของผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบ ปรากฏว่ายาทั้งสองชนิดไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอาการปวดฟัน นอกแบบเลย Baad-Hansen และคณะ⁽⁵⁶⁾ จึงสรุปว่าการเกิด อาการปวดฟันนอกแบบไม่เกี่ยวกับการทำงานของตัวรับโอปิ ออยด์และเอ็นเอ็มดีเอ ส่วนการทดลองของ List และคณะใน ปี 2006⁽⁵⁷⁾ ได้ฉีดยาชาเฉพาะที่ให้แกผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟัน นอกแบบ ผลการทดลองที่ได้แสดงให้เห็นว่าอาการปวดลดลง อย่างมีนัยสำคัญแต่ไม่สามารถระงับปวดได้ทั้งหมด List และ คณะจึงสรุปผลการทดลองว่าอาการปวดฟันนอกแบบ ไม่ได้ เกิดจากความผิดปกติที่ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) ทั้งหมด แต่น่าจะมีความผิดปกติของระบบ ประสาทส่วนกลางร่วมด้วย

เมื่อพูดถึงความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง ใน ปัจจุบันมีทฤษฎีที่น่าสนใจทฤษฎีหนึ่ง ซึ่งผนวกกลุ่มอาการ แสดงทางคลินิกที่ไม่ปรากฏพยาธิสภาพใดๆ ไว้ด้วยกัน และให้ ชื่อกลุ่มอาการนี้ว่า กลุ่มอาการซีเอสเอส (CSS หรือ central sensitivity syndromes) ผู้นำเสนอทฤษฎีนี้คือ Yunus ใน ปี 2000⁽⁵⁸⁾ โดยมีเกณฑ์จัดประเภทกลุ่มอาการซีเอสเอสไว้ ว่า มีการแสดงอาการทางคลินิกแต่ไม่พบพยาธิสภาพใดๆ อันก่อให้เกิดอาการนั้น และพบการไวของระบบประสาทส่วน กลาง โรคที่ Yunus จัดให้อยู่ในกลุ่มอาการซีเอสเอส^(59,60) เช่น โรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome หรือ IBS) ปวดศีรษะเหตุความเครียด (tention-type headache หรือ TTH) ความผิดปกติบริเวณขมับ-ขากรรไกรหรือที่ เอ็มดี กลุ่มอาการปวดพังผืดกล้ามเนื้อ (myofascial pain syndrome หรือ MPS) และกระเพาะปัสสาวะอักเสบไม่ ทราบเหตุ (interstitial cystitis หรือ IC) เป็นต้น ดังนั้นหาก พิจารณาตามเกณฑ์ของ Yunus อาการปวดฟันนอกแบบจะ ถูกจัดอยู่ในกลุ่มอาการซีเอสเอสด้วย แต่อย่างไรก็ตามทฤษฎี นี้ยังมีหลักฐานสนับสนุนไม่เพียงพอ

ด้วยข้อมูลและหลักฐานทางวิทยาศาสตร์เท่าที่มีอยู่ใน ปัจจุบัน จึงพอจะสรุปได้ว่าพยาธิกำเนิดของอาการปวดฟัน นอกแบบเกิดจากความผิดปกติในระบบประสาททั้งในระบบ ประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลายร่วมกัน หาก รายละเอียดรวมถึงขั้นตอนการดำเนินโรคทั้งหมดยังไม่ กระจ่างชัด จึงจำเป็นต้องทำการศึกษาต่อไป

การจัดการ

แนวทางการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับอาการปวดฟัน นอกแบบ จึงควรเริ่มจากการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง⁽³⁹⁾ หาก ยังไม่แน่ใจว่ามีสาเหตุมาจากฟันหรือไม่ สามารถรอดูอาการ ได้นาน 4 เดือน^(7,21) โดยนับเวลาจากการเริ่มมีอาการปวด และในช่วงเวลานี้สามารถให้การรักษาทางทันตกรรมประเภท ดูแลสุขภาพช่องปาก ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพื่อแก้ไข ปัญหาเฉพาะที่และกำจัดสาเหตุที่อาจทำให้เกิดอาการปวดฟัน จากโรคปริทันต์ออกไปได้^(7,26,35,36,61) หลีกเลี่ยงการรักษา ทางทันตกรรมที่ไม่สามารถคืนกลับได้ เช่น การรักษาคอลง รากฟัน การกรอปรับสบฟัน และการถอนฟัน

เมื่อครบ 4 เดือน ควรตรวจประเมินหาพยาธิสภาพ อีกครั้ง หากแน่ใจแล้วว่าผู้ป่วยมีอาการปวดฟันนอกแบบ จริง การรักษาที่เหมาะสมในเบื้องต้น ควรเริ่มด้วยการใช้ยา เฉพาะที่⁽⁶²⁾ โดยอาจใช้แคปไซซิน (capsaicin) เพียงอย่าง เดียวหรือใช้ร่วมกับยาชาเฉพาะที่ ถ้าไม่ได้ผลให้ใช้การฉีดยา ชาในตำแหน่งที่ปวด ตามการรายงานของ List และคณะ ในปี 2006⁽⁵⁷⁾ แสดงให้เห็นว่าการฉีดยาชาเฉพาะที่สามารถ ลดอาการปวดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ และหากผลการรักษา ไม่เป็นที่น่าพอใจจึงจะทำการรักษาต่อด้วยการใช้ยาทาง ระบบ ซึ่งยาที่ให้ผลดีในการรักษาอาการปวดฟันนอกแบบ คือยาด้านซึมเศร้ากลุ่มไตรไซคลิก (tricyclic antidepressants)^(11-16,20,23,26,35,36,49,61,63,64) โดยอาจจะใช้เพียงชนิด เดียว หรือใช้ร่วมกับยาในกลุ่มฟีโนไทอาซีน (phenothiazines)^(11,15,20,36) ก็ได้

ยาด้านซึมเศร้ากลุ่มไตรไซคลิกจะเพิ่มระดับของสารส่ง ผ่านประสาทเซโรโทนิน (serotonin neurotransmitters) และนอร์อีปิเนฟริน (norepinephrine neurotransmitters) ในระบบประสาทส่วนกลางทั้งทางตรงและทางอ้อม⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ ด้วยการออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับ (reuptake) ของสาร ส่งผ่านประสาทเซโรโทนินและสารส่งผ่านประสาทนอร์อีปิ-

เนฟริน การเพิ่มระดับของสารส่งผ่านประสาททั้งสองชนิด ทำให้เซลล์ประสาทปีกบนของไขสันหลังเกิดภาวะไฮเปอร์-โพลาไรซ์ (hyperpolarized dorsal horn neurons)^(66,67) และลดผลกระทบจากความรู้สึกเจ็บปวดบริเวณส่วนปลายของเส้นใยประสาทนำเข้า (counteract nociception of peripheral afferent fibers terminals)^(66,67) นอกจากนี้ ยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิกยังมีผลอีกหลายประการทั้งเป็นสารต้านฮิสตามีน (antihistamine) และแอนติโคลิเนอร์จิก (anticholinergic) จึงให้ผลต้านเอ็นเอ็มดีเอและยับยั้งไอออนแชนเนล (ion-channel blocking) ซึ่งมีกลไกเหมือนยากันชัก และด้วยกลไกการทำงานที่หลากหลายนี้เอง ทำให้ยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิกมีผลในการลดการเจ็บปวดได้ แต่ในขณะเดียวกันก็มีอาการข้างเคียงมาก⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

การศึกษาในอดีตมีข้อมูลสนับสนุนการใช้ยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิกจำนวนมาก Marbach ในปี 1978⁽¹⁵⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบจำนวน 25 ราย ด้วยยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิก พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 68 มีอาการปวดลดลง ซึ่งให้ผลตรงกันกับการศึกษาของ Brooke ในปี 1980⁽¹⁰⁾ ที่ทำการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบ 22 รายด้วยยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิกและผู้ป่วยร้อยละ 50 หายจากอาการปวดอย่างสมบูรณ์ สอดคล้องกับการศึกษาของ Rees และ Harris ในปี 1979⁽⁴²⁾ ที่ทำการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบ 44 รายด้วยยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิก ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 66 หายจากอาการปวดอย่างสมบูรณ์หลังจากได้รับยาต่อเนื่องนาน 3 เดือน

ยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิกที่มีการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์การระงับอาการปวดฟันนอกแบบอย่างแพร่หลายคือยาอะมิทริปไทลีน (amitriptyline)^(11,12,16,23,42,61) ปริมาณเริ่มต้นคือ 20-25 มิลลิกรัมต่อวัน โดยอาจเพิ่มหรือลดขนาดยาได้ตามความสามารถในการควบคุมอาการปวดและความสามารถในการทนต่ออาการข้างเคียงของยาในผู้ป่วยแต่ละราย โดยไม่ควรจะให้ยาเกิน 75 มิลลิกรัมต่อวัน หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของยาอะมิทริปไทลีนได้ อาจจะเปลี่ยนเป็นยาอิมิพรามีน (imipramine) และยานอร์ทริปไทลีน (nortriptyline)^(62,66) แทน ยาทั้งคู่เป็นยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิกเช่นเดียวกับยาอะมิทริปไทลีนแต่มีอาการข้างเคียงต่ำกว่า อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Lilly และ Law ในปี 1997⁽⁶¹⁾ เปรียบเทียบความสามารถในการระงับปวดของ

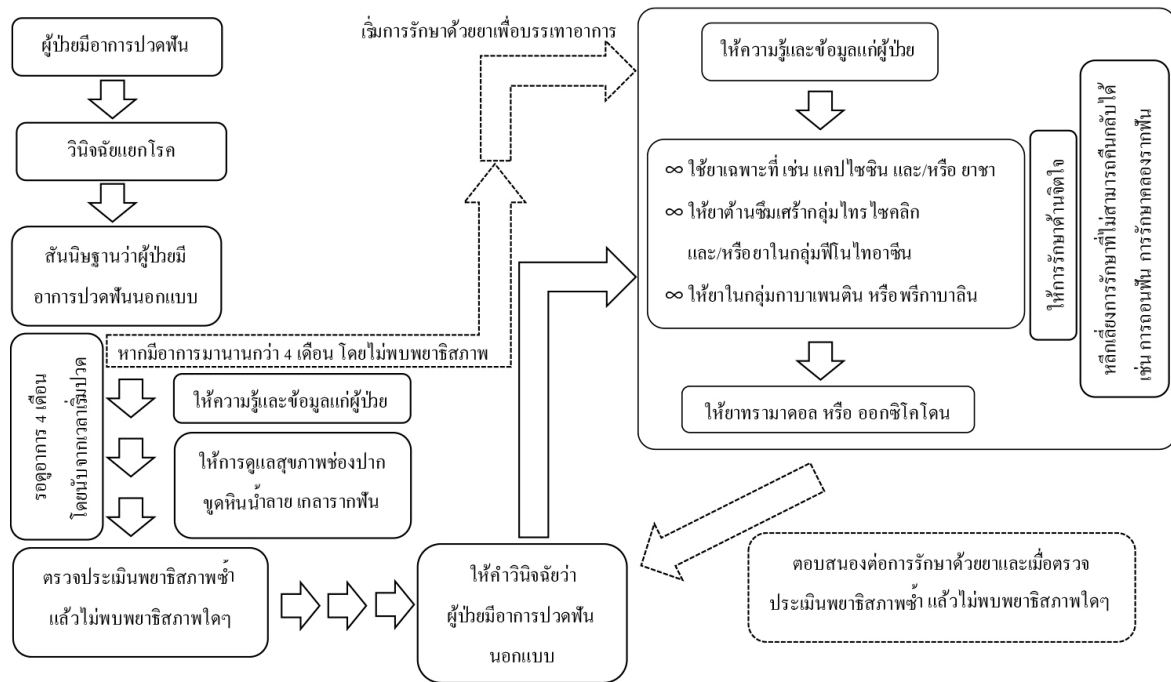
ยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิกระหว่างยาอะมิทริปไทลีนกับยานอร์ทริปไทลีนในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบปรากฏว่ายอะมิทริปไทลีนสามารถระงับปวดได้อย่างสมบูรณ์ ในขณะที่ยานอร์ทริปไทลีนสามารถลดอาการปวดได้บางส่วน สำหรับการใช้อย่างมีประสิทธิภาพสำหรับยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิกร่วมกับยาในกลุ่มฟิโนโทอาซีนยังมีข้อถกเถียง เนื่องจากผลการศึกษาขัดแย้งกัน โดย Battrum และ Gutmann ในปี 1996⁽¹⁴⁾ รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วย 1 รายว่า การใช้ยาอะมิทริปไทลีนเพียงอย่างเดียวสามารถระงับปวดได้อย่างสมบูรณ์ ในขณะที่ Pertes และคณะในปี 1995⁽²¹⁾ รายงานว่าการใช้ยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิกร่วมกับยาในกลุ่มฟิโนโทอาซีนให้ผลการรักษาเหนือกว่าการใช้ยาอะมิทริปไทลีนเพียงอย่างเดียว

หากยาด้านซิมเซร่ากลุ่มไตรไซคลิกให้ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ หรือผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยาชนิดนี้ ยากลุ่มที่สามารถพิจารณาใช้แทนได้คือกาบาเพนติน (gabapentin) หรือพรีกาบาลิน (pregabalin)⁽³⁵⁾ โดยขนาดของกาบาเพนตินที่มีประสิทธิภาพในการรักษาคือ 1,200 ถึง 1,400 มิลลิกรัมต่อวัน⁽⁶⁸⁾ และท้ายที่สุดหากมีอาการปวดรุนแรงจนยาที่กล่าวมาทั้งหมดไม่สามารถระงับความปวดได้ยากกลุ่มโอปิออยด์ ได้แก่ ทรามาดอล (tramadol) หรือออกซิโคโดน (oxycodone)⁽³⁵⁾ จะเป็นทางเลือกสุดท้ายสำหรับการรักษา

อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยมีอาการปวดเรื้อรังนานกว่า 4 เดือนก่อนมาพบทันตแพทย์ ตรวจทางคลินิกไม่พบพยาธิสภาพใดๆ รวมถึงวินิจฉัยแยกโรคแล้วไม่พบสาเหตุอื่นได้อีกก่อให้เกิดอาการปวดนี้ อาจสามารถเริ่มให้การรักษาด้วยยาเพื่อบรรเทาอาการปวดของผู้ป่วยควบคู่กับการดูแลสุขภาพช่องปากก่อนได้ และระหว่างการรักษาติดตามผลเพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ควรตรวจหาพยาธิสภาพเพิ่มเติม เพื่อให้ได้คำวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง

นอกจากการรักษาความปวดแล้ว สิ่งที่ต้องคำนึงถึงอีกประการหนึ่งคือ ผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบเป็นเวลานานจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงด้านอารมณ์และจิตใจ^(16,31) จึงควรให้การรักษาในด้านนี้แก่ผู้ป่วยด้วย

แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดฟันนอกแบบ เป็นดังแสดงในภาพที่ 1



รูปที่ 1 แสดงขั้นตอนการรักษาอาการปวดฟันนอกแบบ
Figure 1 Management of atypical odontalgia

สรุป

สิ่งสำคัญที่สุดที่นำไปสู่ความสำเร็จของการรักษาอาการปวดฟันนอกแบบคือการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง ซึ่งต้องอาศัยการตรวจ พิศุระห์ หาพยาธิสภาพบนตัวฟันและอวัยวะปริทันต์ รวมถึงตรวจหาอาการปวดต่างที่จากกล้ามเนื้อบดเคี้ยว ข้อต่อขากรรไกร โพรงอากาศ ระบบประสาทและโรคทางระบบอย่างละเอียด และหากไม่พบความผิดปกติที่ระบบอื่นใด สิ่งที่ทำคือชี้แจงและอธิบายเพื่อสร้างความเข้าใจแก่ผู้ป่วย ติดตามรอดูอาการ 4 เดือน หลีกเลี่ยงการรักษาทางทันตกรรมที่ผันกลับไม่ได้ เช่น การถอนฟัน หรือรักษาคดองรากฟัน และระหว่างช่วงเวลารอดูอาการควรให้การดูแลอนามัยช่องปาก ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ประเมินอาการของผู้ป่วยซ้ำเมื่อครบ 4 เดือน หากยังไม่พบพยาธิสภาพใดๆ จึงให้คำวินิจฉัยว่าเป็นอาการปวดฟันนอกแบบ และให้การรักษาทางยาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808.
2. de Leeuw R, editor., Klasser GD, editor. *Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management / Reny de Leeuw, Gary D. Klasser, editors.* 5th ed. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc, 2013.
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 9-160.
4. Frazier CH, Russell EC. Neuralgia of the face. An analysis of 754 cases with relation to pain and other sensory phenomena before and after operation. *Arch Neurol Psychiatry* 1924; 11: 557-563.

5. McElin TW, Horton BT. Atypical face pain; a statistical consideration of 66 cases. *Ann Intern Med* 1947; 27(5): 749-768.
6. Marbach JJ, Hulbrock J, Hohn C, Segal AG. Incidence of phantom tooth pain: an atypical facial neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53(2): 190-193.
7. Graff-Radford SB, Solberg WK. Atypical odontalgia. *J Craniomandib Disord* 1992; 6(4): 260-265.
8. Nixdorf D, Moana-Filho E. Persistent dento-alveolar pain disorder (PDAP): Working towards a better understanding. *Rev Pain* 2011; 5(4): 18-27.
9. Campbell RL, Parks KW, Dodds RN. Chronic facial pain associated with endodontic therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69(3): 287-290.
10. Brooke RI. Atypical odontalgia. A report of twenty-two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49(3): 196-199.
11. Bates RE, Jr., Stewart CM. Atypical odontalgia: phantom tooth pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72(4): 479-483.
12. Schnurr RF, Brooke RI. Atypical odontalgia. Update and comment on long-term follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73(4): 445-448.
13. Vickers ER, Cousins MJ, Walker S, Chisholm K. Analysis of 50 patients with atypical odontalgia. A preliminary report on pharmacological procedures for diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(1): 24-32.
14. Battrum DE, Gutmann JL. Phantom tooth pain: a diagnosis of exclusion. *Int Endod J* 1996; 29(3): 190-194.
15. Marbach JJ. Phantom tooth pain. *J Endod* 1978; 4(12): 362-372.
16. Kreisberg MK. Atypical odontalgia: differential diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1982 Jun; 104(6): 852-854.
17. Klausner JJ. Epidemiology of chronic facial pain: diagnostic usefulness in patient care. *J Am Dent Assoc* 1994; 125(12): 1604-1611.
18. List T, Leijon G, Helkimo M, Oster A, Dworkin SF, Svensson P. Clinical findings and psychosocial factors in patients with atypical odontalgia: a case-control study. *J Orofac Pain* 2007; 21(2): 89-98.
19. Woda A, Pionchon P. A unified concept of idiopathic orofacial pain: pathophysiologic features. *J Orofac Pain* 2000; 14(3): 196-212.
20. Marbach JJ. Is phantom tooth pain a deafferentation (neuropathic) syndrome? Part I: Evidence derived from pathophysiology and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75(1): 95-105.
21. Pertes RA, Bailey DR, Milone AS. Atypical odontalgia--a nondental toothache. *J N J Dent Assoc* 1995; 66(1): 29-31, 33.
22. Marbach JJ, Raphael KG. Phantom tooth pain: a new look at an old dilemma. *Pain Med* 2000; 1(1526-2375 (Print)): 68-77.
23. Okeson JP, Bell WE. *Bell's Orofacial Pains: The Clinical Management of Orofacial Pain*. 6th ed. Chicago Quintessence Pub Co.; 2005.
24. Sotorra-Figuerola D, Sanchez-Torres A, Valmaseda-Castellon E, Gay-Escoda C. Continuous neurophatic orofacial pain: A retrospective study of 23 cases. *J Clin Exp Dent*; 8(2): e153-159.
25. Baad-Hansen L, Pigg M, Ivanovic SE, et al. Intraoral somatosensory abnormalities in patients with atypical odontalgia--a controlled multicenter quantitative sensory testing study. *Pain* 2013; 154(8): 1287-1294.

26. Melis M, Secci S. Diagnosis and treatment of atypical odontalgia: a review of the literature and two case reports. *J Contemp Dent Pract* 2007; 8(3)(1526-3711 (Electronic)): 81-9.
27. Matwychuk MJ. Diagnostic challenges of neuropathic tooth pain. *J Can Dent Assoc* 2004; 70(8): 542-546.
28. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(2): 95-106.
29. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998; 5(4): 209-227.
30. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335(1): 32-42.
31. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008; 71(15): 1183-1190.
32. International Association for the Study of Pain (IASP). Painful Post-Traumatic Trigeminal Neuropathy (PPTTN). Fact Sheets: orofacial pain update september 2016 [serial on the Internet]. 2016.
33. Benoliel R, Kahn J, Eliav E. Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathies. *Oral Dis* 2012; 18(4): 317-332.
34. Penarrocha MA, Penarrocha D, Bagan JV, Penarrocha M. Post-traumatic trigeminal neuropathy. A study of 63 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(2): e297-300.
35. Baad-Hansen L. Atypical odontalgia - pathophysiology and clinical management. *J Oral Rehabil* 2008; 35(1): 1-11.
36. Engel GL. Primary atypical facial neuralgia; an hysterical conversion symptom. *Psychosom Med* 1951; 13(6): 375-396.
37. Marbach JJ. Is phantom tooth pain a deafferentation (neuropathic) syndrome? Part II: Psychosocial considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75(2): 225-232.
38. Graff-Radford SB, Solberg WK. Is atypical odontalgia a psychological problem? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993 May; 75(5): 579-582.
39. Baad-Hansen L, Leijon G, Svensson P, List T. Comparison of clinical findings and psychosocial factors in patients with atypical odontalgia and temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2008; 22(1): 7-14.
40. Lesse S. Atypical facial pain syndromes of psychogenic origin; complications of their misdiagnosis. *J Nerv Ment Dis* 1956; 124(4): 346-351.
41. Brooke RI, Merskey H. Is atypical odontalgia a psychological problem? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77(1): 2-3.
42. Rees RT, Harris M. Atypical odontalgia. *Br J Oral Surg* 1979; 16(3): 212-218.
43. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19(2): 115-127.
44. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001; 89(2-3):107-110.
45. Holland GR. Periapical neural changes after pulpectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80(6): 726-734.
46. Melis M, Zawawi K, al-Badawi E, Lobo Lobo S, Mehta N. Complex regional pain syndrome in the head and neck: a review of the literature. *J Orofac Pain* 2002; 16(2): 93-104.

47. Gregg JM. Studies of traumatic neuralgias in the maxillofacial region: surgical pathology and neural mechanisms. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48(3): 228-237; discussion 38-39.
48. Gregg JM. Studies of traumatic neuralgia in the maxillofacial region: symptom complexes and response to microsurgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48(2): 135-140; discussion 41.
49. Koratkar H, Pedersen J. Atypical odontalgia: a review. *Northwest Dent* 2008; 87(1): 37-38, 62.
50. Marbach JJ. Orofacial phantom pain: theory and phenomenology. *J Am Dent Assoc* 1996; 127(2): 221-229.
51. Luo S, Perry GM, Levinson SR, Henry MA. Nav1.7 expression is increased in painful human dental pulp. *Mol Pain* 2008; 4: 16.
52. Baad-Hansen L, List T, Jensen TS, Leijon G, Svensson P. Blink reflexes in patients with atypical odontalgia. *J Orofac Pain* 2005; 19(3): 239-247.
53. Baad-Hansen L, List T, Kaube H, Jensen TS, Svensson P. Blink reflexes in patients with atypical odontalgia and matched healthy controls. *Exp Brain Res* 2006; 172(4): 498-506.
54. Hagelberg N, Forssell H, Aalto S, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, et al. Altered dopamine D2 receptor binding in atypical facial pain. *Pain* 2003; 106(1-2): 43-48.
55. Porporatti AL, Costa YM, Stuginski-Barbosa J, Bonjardim LR, Conti PC, Svensson P. Quantitative methods for somatosensory evaluation in atypical odontalgia. *Braz Oral Res* 2015; 29.
56. Baad-Hansen L, Juhl GI, Jensen TS, Brandsborg B, Svensson P. Differential effect of intravenous S-ketamine and fentanyl on atypical odontalgia and capsaicin-evoked pain. *Pain* 2007; 129(1-2): 46-54.
57. List T, Leijon G, Helkimo M, Oster A, Svensson P. Effect of local anesthesia on atypical odontalgia--a randomized controlled trial. *Pain* 2006; 122(3): 306-314.
58. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. *J Indian Rheumatism Assoc* 2000; 8: 27-33.
59. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36(6): 339-356.
60. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37(6): 339-352.
61. Lilly JP, Law AS. Atypical odontalgia misdiagnosed as odontogenic pain: a case report and discussion of treatment. *J Endod* 1997; 23(5): 337-339.
62. Padilla M, Clark GT, Merrill RL. Topical medications for orofacial neuropathic pain: a review. *J Am Dent Assoc* 2000; 131(2): 184-195.
63. Melis M, Lobo SL, Ceneviz C, et al. Atypical odontalgia: a review of the literature. *Headache* 2003; 43(10): 1060-1074.
64. Koratkar H, Koratkar S. Atypical odontalgia: a case report. *Gen Dent* 2008; 56(4): 353-355.
65. Yildiz A, Gonul AS, Tamam L. Mechanism of action of antidepressants: beyond the receptors. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002; 12(4): 194-200.
66. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60(11): 1524-1534.

67. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68(2-3): 217-227.
68. Sardella A, Demarosi F, Barbieri C, Lodi G. An up-to-date view on persistent idiopathic facial pain. *Minerva Stomatol* 2009; 58(6): 289-299.