

Cambios neurosensoriales del trigémino después de sinusitis paranasal aguda y crónica

Rafael Benoliel, BDS^a, Adi Biron, MD^b, Samuel Y.P. Quek, DMD^c, Oded Nahlieli, DMD^d, y Eli Eliav, DMD^e

Objetivo: La finalidad de este trabajo fue documentar los cambios sensoriales en la distribución de los nervios supraorbitario, infraorbitario y mentoniano después de sinusitis agudas y crónicas maxilares y frontales.

Material y método: Se incluyó en este trabajo a siete pacientes con un total de 14 senos infectados. Se evaluó la función neurosensorial midiendo el umbral de detección eléctrica para las fibras nerviosas gruesas y umbrales de detección térmica para la evaluación de las fibras nerviosas delgadas. Las pruebas sensoriales se condujeron en los dermatomas del infraorbitario, supraorbitario y mentoniano. La evaluación del paciente incluyó el examen clínico e imágenes topográficas computarizadas de los senos. Los síntomas de la sinusitis durante 1 mes o menos se consideraron agudos, y los síntomas que persistían durante más de 3 meses se consideraron crónicos. Sirvieron de control los umbrales de detección en 8 voluntarios sanos.

Resultados: Se diagnosticaron ocho sinusitis agudas y 6 crónicas. La sinusitis aguda produjo hipersensibilidad bilateral de las fibras mielinizadas gruesas (eléctrico) comparado con los controles sanos, sin cambios significativos en el umbral de detección de las fibras nerviosas

delgadas (térmico). Las sinusitis crónicas resultaron en una hiposensibilidad de las fibras mielinizadas gruesas e hiposensibilidad bilateral de las fibras mielinizadas delgadas, en comparación con los controles sanos.

Conclusión: Este trabajo coincide con estudios previos en hallar que las neuritis precoces inflamatorias pueden producir hipersensibilidad de las fibras nerviosas gruesas, mientras que los procedimientos de larga duración, presumiblemente acompañados por lesión nerviosa precoz, pueden resultar en hiposensibilidad.

(*Quintessence Int.* 2006;37(6):437-43)

Introducción

La evidencia sugiere que los procedimientos inflamatorios locales con grados variables de inflamación pueden inducir en última instancia a la inflamación perineural del tronco nervioso llevando a una neuritis inflamatoria. Se ha mostrado que la neuritis inflamatoria resultante puede alterar la función nerviosa sensorial. Un proceso agudo puede aumentar la sensibilidad de las fibras nerviosas mielinizadas¹⁻⁶, mientras que un proceso crónico inflamatorio de larga duración puede inducir lesión de los nervios gruesos mielinizados y delgados desmielinizados con hiposensibilidad⁷⁻¹⁰. Estos cambios pueden ser sutiles y pasar desapercibidos al paciente. Sin embargo, estos cambios sutiles precoces y la alteración sensorial pueden ser detectados en el extremo distal del nervio (es decir, la zona diana enervada por un nervio específico) con pruebas sensoriales cuantitativas (PSC). Utilizando un estímulo eléctrico débil que activa preferentemente las fibras nerviosas mielinizadas^{1,3,6,11,12} y un estímulo térmico para las fibras nerviosas desmielinizadas¹³⁻¹⁵, podemos diferenciar entre los grupos de fibras.

^aCatedrático. Departamento de Medicina Oral. Facultad de Odontología. Universidad Hebrea-Hadassah. Jerusalén. Israel.

^bProfesor. Departamento de Otorrinolaringología. Facultad de Medicina. Universidad Hebrea-Hadassah. Jerusalén. Israel.

^cProfesor Adjunto. Departamento de Ciencias Diagnósticas. UMDNJ. Escuela Dental de Nueva Jersey. Newark. Nueva Jersey. Estados Unidos.

^dProfesor y Catedrático. Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial. Centro Médico Barzilai. Ashkelon. Israel. Director. Minimal Invasive Center. NYCUD. Nueva York. Estados Unidos.

^eProfesor Adjunto. Robert and Susan Carmel Endowed Chair in Algology. UMDNJ. Escuela Dental de Nueva Jersey. Newark. Nueva Jersey. Estados Unidos.

Correspondencia: Dr. Eli Eliav.
UMDNJ. New Jersey Dental School. 110 Bergen Street. Newark. NJ 07103. Estados Unidos.
Correo electrónico: eliavel@umdnj.edu

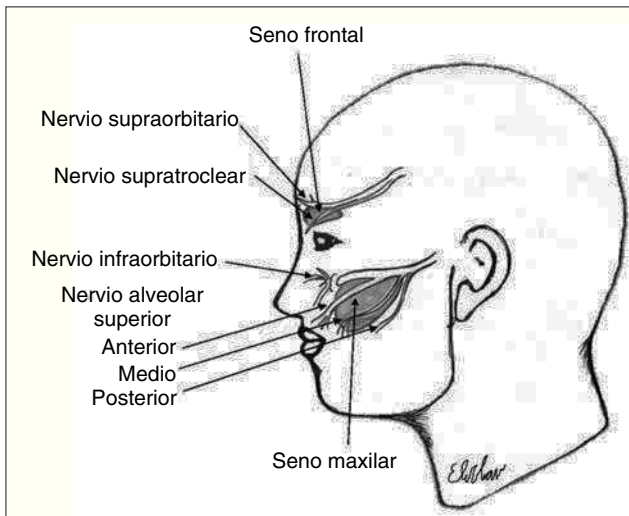


Figura 1. Distribución nerviosa en la vecindad de los senos frontal y maxilar. Obsérvese que los nervios que enervan la dermis sobreyacente a los senos están en proximidad con el seno inflamado/infectado.

Un proceso inflamatorio en los senos paranasales puede, por lo tanto, inducir neuritis en los nervios adyacentes. Los senos maxilares y frontales se enervan por las ramas del nervio trigémino (fig. 1). El seno maxilar se enerva por las ramas de la división maxilar: el infraorbitario, palatino anterior, y nasal lateral postero-superior, y por 2 ramas adicionales que recorren el interior del seno, los nervios alveolar postero-superior y medio superior. El seno frontal se enerva por la división oftálmica del nervio trigémino, especialmente los nervios supratroclear y supraorbitario.

Los autores suponen que los procesos inflamatorios perineurales que acompañan a la infección sinusal alterarán la función sensorial en la distribución del nervio trigémino en el extremo distal del nervio. Para probar esta hipótesis medimos los umbrales de detección eléctrica y térmica en los territorios de los nervios mentoniano, infraorbitario y supraorbitario en los pacientes que padecen sinusitis crónica o aguda en los senos frontal y/o maxilar.

Materiales y método

Todos los procedimientos seguían los baremos éticos del Centro Médico Hadassah, Jerusalén, Israel y la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983.

En este estudio se incluyeron pacientes admitidos en los departamentos de medicina oral u otorrinolaringología del Hadassah Medical Center que habían sido diagnosticados con sinusitis aguda o crónica y no padecían

ninguna otra enfermedad sistémica crónica o aguda. Para el grupo control se reclutó a voluntarios sanos.

Se sospechaba sinusitis en pacientes que presentaban aquejando secreción nasal espesa, de color, vías nasales obstruidas, y cefaleas (frontal y/o maxilar). La confirmación del diagnóstico de sinusitis se basó en los hallazgos tanto clínicos como de tomografía computarizada (TC). Los criterios clínicos para el diagnóstico de la sinusitis incluían la presencia de supuración nasal anterior o posterior y sensibilidad sobre los senos afectados. Los síntomas que duraron hasta 1 mes se consideraron agudos, y los que persistían más de 3 meses se consideraron crónicos. Los hallazgos de TC de fluido en los senos o engrosamiento/poliposis mucosa confirmaron el diagnóstico de sinusitis agudas o crónicas, respectivamente^{16,17}. Los pacientes con síntomas de sinusitis de entre 1 a 3 meses de duración se diagnosticaron de infección subaguda y no se incluyeron en el estudio.

No se incluyeron los pacientes con alteraciones congénitas (aplasia, hipoplasia e hiperplasia), neoplasia y alteraciones inflamatorias posteriores a trauma u otras infecciones.

Pruebas sensoriales

Se realizaron las pruebas sensoriales bilateralmente tanto en los controles como en los pacientes en la zona de distribución del nervio mentoniano sobre la barbilla; en la dermis sobreyacente al seno maxilar; y para el nervio supraorbitario, en la dermis sobreyacente al seno frontal (la glabella). El territorio del nervio mentoniano sirve como zona de control intrapaciente. Los territorios del nervio infra y supraorbitarios se consideraron ubicaciones de estudio (senos «afectados») cuando estaban sobre un seno infectado (bien sinusitis aguda o crónica) y «contralateral» cuando están sobreyacentes a un seno no infectado. Se utilizaron ubicaciones parejas para los controles.

Umbral de detección eléctrica

Se realizaron estímulos de corriente eléctrica continua en sucesión constante sobre la dermis utilizando electrodos esféricos, con baño de oro, de 8 mm de diámetro espaciados cada 20 mm. La frecuencia de los estímulos era de 200 Hz con un ciclo del 50% de servicio. La polaridad de los electrodos era al azar. Se evaluaron los umbrales de detección por un método ascendente de límites. Se incrementó la corriente de estimulación con ritmo fijo hasta que el sujeto indicara su detección. Se evaluaron tres umbrales de detección para cada ubicación, se calculó el promedio y se realizó el análisis de datos.

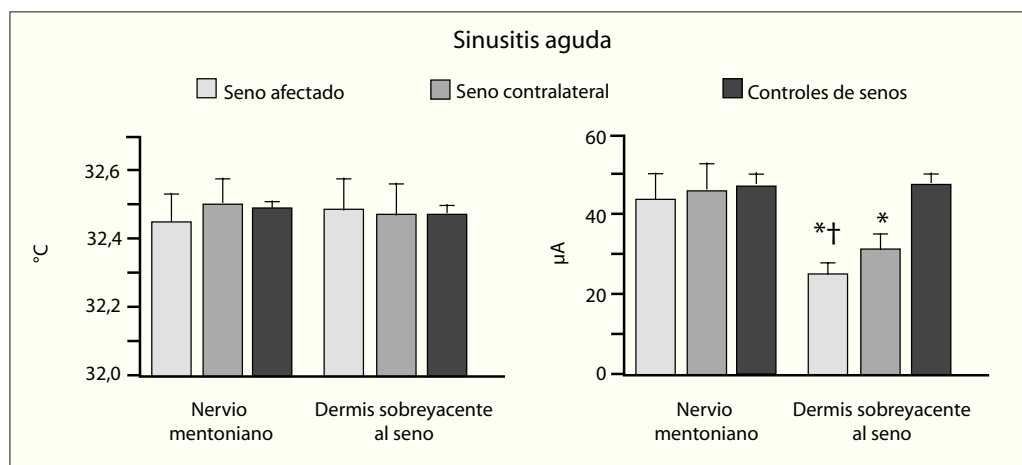


Figura 2. Umbrales de detección térmica (a) y eléctricos (b) que acompañan a la sinusitis aguda. El promedio \pm DE se muestra para las zonas probadas del territorio del nervio mentoniano ipsilateral y contralateral del seno infectado y en la dermis sobreyacente al seno. ^a $p < 0,05$ en cuanto a los controles sanos, ^b $p < 0,05$ para el lado contralateral.

Umbral de detección térmica

Los umbrales de detección del calor se evaluaron con una sonda Peltier enfriada por agua (5 \times 5 mm, TSA 2001, Medoc) utilizando un paradigma de «escalera», en el cual se incrementaba la intensidad del estímulo (térmico) alternamente en pruebas sucesivas hasta que se evocara una sensación, y se disminuía hasta que no se experimentara sensación alguna. Después de cada cambio de dirección, se reducía la cantidad de cambio de estímulo en un 50%, y las pruebas ascendentes y descendentes se repitieron hasta que el incremento se redujo en 0,1 °C. En esta serie la temperatura de comienzo fue de 32 °C y los incrementos iniciales de 3,0 °C. Los umbrales de detección del calor eran consistentes entre los pacientes con una media de 32,5 °C³.

Análisis de datos

Se tomaron datos sensoriales de 4 lugares: el lado ipsilateral del seno paranasal infectado, el lado contralateral del seno paranasal infectado, la zona de distribución mentoniana ipsilateral y contralateral del seno infectado (controles mentonianos). Estos datos se colocaron en una tabla y se analizaron utilizando el software StatView 5 (SAS Institute), colocando al alfa de significación en 0,05. Se utilizó un análisis de variación para mediciones repetidas (ANOVA) y luego la prueba de Scheffé post hoc para comparar los umbrales de detección entre las ubicaciones de los controles y los pacientes con sinusitis. Los casos de sinusitis aguda y crónica se analizaron de manera separada a los controles. Los datos recopilados

de los controles normales fueron examinados en cuanto a diferencias de localización con la prueba para mediciones repetidas de ANOVA y la prueba de Scheffé. Para preguntas específicas en cuanto a diferencias entre lugares concretos dentro de los grupos (agudo o crónico) se utilizó la prueba de la t pareada, y entre los grupos (agudo o crónico contra normal) se utilizó una prueba t no pareada.

Resultados

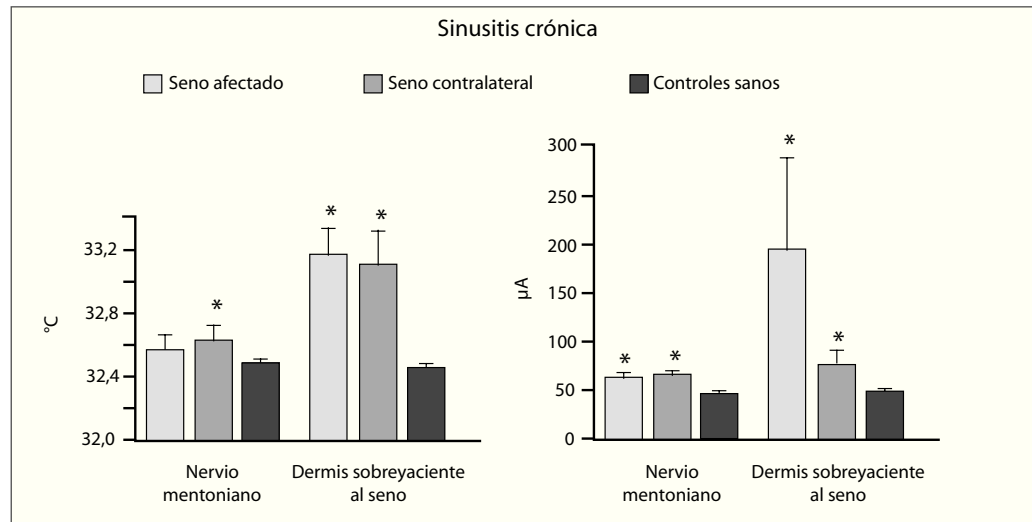
Se incluyó a 7 pacientes (6 mujeres y un hombre, edades entre 25 a 64 años) en el estudio con un total de 14 senos infectados; fueron diagnosticados 8 casos agudos y 6 crónicos. La distribución para la sinusitis aguda consistió en 6 sinusitis maxilares y 2 frontales (figs. 2a y 2b). La distribución para la sinusitis crónica consistió en 3 sinusitis maxilares y 3 frontales (figs. 3a y 3b). Dieciséis voluntarios sanos sirvieron de grupo control (10 mujeres y 6 hombres, edades desde 25 a 42).

Los datos se presentan en el texto como el promedio \pm DE, mientras que, para mayor claridad, en las gráficas las barras de error se refieren al error estándar del promedio.

Umbral de detección eléctrica

El promedio de los umbrales de detección en cualquiera de las ubicaciones (mentoniana derecha, 44,9 \pm 9,5 μ A; izquierda 44,9 \pm 9,5 μ A; dermis sobreyacente a los senos: derecho, 47,81 \pm 10,65 μ A, izquierdo 47,63 \pm 10,42 μ A; ANOVA con observaciones repetidas: F1,14

Figura 3. Umbrales de detección térmica (a) y eléctricos (b) que acompañan a la sinusitis crónica. El promedio \pm DE se muestran para los lugares probados del territorio, como se anotan en la fig 2. * $p < 0,05$ al comparar con los controles sanos.



0,12), aunque muestran una diferencia global de ubicación ($F_{3,15}$ 2,882; $p = 0,05$), no eran significativamente diferentes entre sí en ninguna de las comparaciones por pareja (prueba de Scheffé, $0 > 0,05$).

Sinusitis aguda. El ANOVA con observaciones repetidas del promedio de los umbrales de detección eléctrica en pacientes con sinusitis aguda y crónica en 4 ubicaciones reveló una diferencia global significativa tanto para el diagnóstico ($F_{1,20}$ 8,58; $p = 0,008$) y el lugar examinado ($F_{3,20}$ 3,23; $p = 0,03$). Se observó una interacción altamente significativa en el diagnóstico por localización ($p = 0,001$). Examinando zonas concretas, los umbrales en el lado infectado ($22,75 \pm 8,65$ μA) eran significativamente menores comparados con la zona asignada en el grupo normal ($47,81 \pm 10,65$ μA ; Prueba t no pareada, $p < 0,001$) (fig. 2b). El umbral de detección en el lado contralateral ($31,33 \pm 9,8$ μA) era significativamente mayor en comparación con el lado infectado (prueba t pareada, $p < 0,001$) y significativamente menor comparado al lugar de control del grupo normal.

Sinusitis crónica. El ANOVA con observaciones repetidas para el promedio de los umbrales de detección eléctrica en los pacientes con sinusitis crónica y los controles en las 4 zonas revelaron una diferencia global significativa de ambos para el diagnóstico ($F_{1,18}$ 40,54; $p < 0,001$) y el lugar examinado ($F_{3,18}$ 18,64; $p < 0,001$). Se observó una interacción altamente significativa en el diagnóstico por ubicación ($p < 0,001$). El umbral promedio en lado infectado ($187,25 \pm 116,1$ μA) era mayor que el seno contralateral ($75,5 \pm 29,8$ μA) pero no era estadísticamente significativo (prueba de la t pareada, $p = 0,17$ fig. 3b). El umbral sobre el

seno infectado era significativamente mayor que los del lado de control en los pacientes normales ($47,81 \pm 10,648$ μA ; prueba de t no pareada, $p < 0,001$). De manera similar, la ubicación de seno contralateral en los pacientes con sinusitis crónica ($75,5 \pm 29,8$ μA) estaba significativamente elevada en comparación con el lado contralateral en los pacientes normales ($47,63 \pm 10,42$ μA ; prueba de t no pareada, $p = 0,005$). Los umbrales en la región mentoniana de los pacientes con sinusitis crónica (lado afectado, $62,9 \pm 8,03$ μA ; lado de control $67,0 \pm 4,3$ μA) estaban significativamente elevados en comparación que con observados en los controles normales (lado afectado, $44,9 \pm 9,5$ μA ; lado control, $44,9 \pm 9,5$ μA ; pruebas t no pareadas, $p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente).

Umbral de detección térmica

Un ANOVA con observaciones repetidas mostró que no había diferencias significativas ($F_{3,15}$ 0,83; $p = 0,48$; todas las pruebas de Scheffé, $p > 0,05$) entre los umbrales de detección térmica en todas las ubicaciones de los sujetos normales (mentoniano derecho, $32,47 \pm 0,07$ °C; izquierdo, $32,48 \pm 0,05$ °C; dermis sobreyacente a los senos; derecha, $32,48 \pm 0,05$ °C; izquierda, $32,49 \pm 0,03$ °C).

Sinusitis aguda. No se observaron diferencias significativas en el promedio del umbral de detección térmica entre las ubicaciones en los pacientes con sinusitis crónica y los grupos normales (el ANOVA con observaciones repetidas): $F_{1,22}$ 0,056; $P = 0,82$. Los valores estaban entre $32,44 \pm 0,26$ °C a $32,49 \pm 0,03$ °C (fig. 2a).

Sinusitis crónica. El ANOVA con observaciones repetidas para el promedio de los umbrales de detección térmica en los pacientes con sinusitis crónica y los controles en las 4 zonas revelaron una diferencia global significativa de ambos para el diagnóstico ($F_{1,20}$ 24,57; $p < 0,001$) y el lugar examinado ($F_{3,20}$ 33,84; $P < 0,001$). Se observó una interacción altamente significativa en el diagnóstico por zonas ($p < 0,001$). El umbral de detección térmica en el territorio del seno afectado ($33,17 \pm 0,41$ °C) no era diferente del umbral de detección en el lado contralateral del paciente ($33,1 \pm 0,5$ °C); prueba de la *t* pareada, $p = 0,59$), pero ambos eran significativamente elevados comparado con los lados control de los sujetos normales ($32,47 \pm 0,07$ °C); prueba de *t* no pareada para ambos lado afectado y contralateral contra controles sanos, $p < 0,001$) (fig. 3a). Los umbrales obtenidos en la región mentoniana de los pacientes con sinusitis crónica (lado afectado $32,6 \pm 0,23$ °C; lado de control $32,6 \pm 0,26$ °C) se elevaron en cuanto a los observados en los controles normales (lado afectado, $32,5 \pm 0,05$ °C; lado contralateral $32,5 \pm 0,05$ °C). Se observó significado estadístico sólo en el lado contralateral (pruebas de *t* no pareado, afectado, $p = 0,16$; control, $p = 0,032$).

Comentario

Este trabajo presenta las características sensoriales acompañantes a la sinusitis aguda y crónica. Los rasgos destacados son las diferencias entre la sinusitis aguda y crónica y sus efectos diferenciales en las fibras nerviosas mielinizadas y desmielinizadas.

La sinusitis aguda indujo hipersensitividad de la fibra nerviosa gruesa mielinizada, es decir, umbral de detección eléctrica reducida. Este efecto no se limitó al lado afectado, también se observó hipersensitividad contralateral. La sinusitis aguda, sin embargo, no afecta en absoluto a la fibra nerviosa desmielinizada (umbral de detección del calor). A diferencia de la sinusitis aguda, la sinusitis crónica produjo una hiposensitividad tanto de la fibra nerviosa mielinizada como la desmielinizada (es decir, umbrales de detección térmicos y eléctricos elevados). La hiposensitividad de la fibra mielinizada se extendió a otros territorios del nervio trigémino tales como el nervio mentoniano. La hiposensibilidad detectada de la fibra desmielinizada también se observó bilateralmente en el territorio del nervio mentoniano en la evaluación de detección eléctrica y sólo en el lado contralateral en las pruebas térmicas. Esto sugeriría el reclutamiento de mecanismos centrales además de los efectos periféricos en la inflamación continuada.

Este trabajo es limitado en cuanto a que la muestra sólo incluyó a 7 pacientes. A pesar del significado estadístico, el pequeño grupo dicta precaución en interpretar la relevancia de los efectos observados. Estos hallazgos apoyan la hipótesis que la respuesta inflamatoria en la vecindad del nervio puede afectar el «comportamiento» del nervio según se detecta en la extremidad distal^{1-3,12,18}. Se han mostrado resultados similares en modelos con ratas de la inflamación perineural en los nervios infraorbitario y ciático^{6,10,18,19}. Es interesante que en ambos estudios, el de las ratas y en el actual, la neuritis produjo reducción leve contralateral del umbral de detección de la fibra nerviosa mielinizada gruesa (hipersensibilidad). En el modelo de ratas de la inflamación del tronco del nervio ciático, el efecto espejo (contralateral) se relaciona a la concentración inflamatoria adyacente^{6,19}. Adicionalmente la inflamación moderada perineural descrita en un modelo de extracción de cordales¹ produjo sólo hipersensibilidad del nervio mielinizado ipsilateral sin efecto detectable contralateral. Parece, por lo tanto, que, cuanto más severa sea la inflamación en la proximidad del nervio, mayores son las probabilidades de desarrollar efectos bilaterales. Es importante enfatizar que tanto en modelos animales (nervios ciático y trigémino) como en los estudios clínicos (sinusitis y extracción de cordales) sólo los nervios mielinizados alteraron su comportamiento durante la fase aguda de inflamación.

La sinusitis crónica es un proceso de más larga duración; la combinación de la presión prolongada con la exposición continua a un medio inflamatorio afecta al comportamiento neural. Se ha mostrado que el edema localizado prolongado y la inflamación producen lesión del nervio⁷⁻⁹ y en algunos casos hiposensibilidad. Se han descrito anteriormente el efecto de espejo y el efecto fuera del territorio del daño neural en modelos con animales^{20,21}. No podemos probar inequívocamente la existencia de lesión neural en la sinusitis crónica; sin embargo, esta hipótesis puede ser el tema para investigaciones futuras.

Es conocido que ocasionalmente la sinusitis maxilar causa dolor del premolar y primer molar superior que imita a la pulpitis²²⁻²⁴. El mecanismo no está claro, pero la proximidad del nervio medio superior que enerva a estos dientes al seno inflamado (infectado) sugiere una posible contribución de neuritis del tronco nervioso a la génesis de estos dolores dentales; el diente en este caso es el órgano de diana nervioso.

Se requiere más investigación para confirmar dicho fenómeno; sin embargo, la evaluación sensorial de la dermis sobreyacente a los senos infectados puede ayudar al diagnóstico diferencial de la sinusitis aguda y crónica.

Agradecimientos

Esta investigación fue apoyada en parte por el Centro para la Investigación del Dolor de la Universidad Hebrea en Jerusalén y por el Dr. Izador I. Cabakoff Endowment Fund.

Bibliografía

1. Eliav E, Gracely RH. Sensory changes in the territory of the lingual and inferior alveolar nerves following lower third molar extraction. *Pain* 1998;77:191–199.
2. Eliav E, Teich S, Benoliel R, et al. Large myelinated nerve fiber hypersensitivity in oral malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:45–50.
3. Eliav E, Teich S, Nitzan D, et al. Facial arthralgia and myalgia: Can they be differentiated by trigeminal sensory assessment? *Pain* 2003;104:481–490.
4. Jaaskelainen SK. Clinical neurophysiology and quantitative sensory testing in the investigation of orofacial pain and sensory function. *J Orofac Pain* 2004;18:85–107.
5. Jaaskelainen SK, Teerijoki-Oksa T, Virtanen A, Tenovuo O, Forssell H. Sensory regeneration following intraoperatively verified trigeminal nerve injury. *Neurology* 2004;62:1951–1957.
6. Chacur M, Milligan ED, Gazda LS, et al. A new model of sciatic inflammatory neuritis (SIN): Induction of unilateral and bilateral mechanical allodynia following acute unilateral peri-sciatic immune activation in rats. *Pain* 2001;94:231–244.
7. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87–107.
8. Shimoyama M, Tanaka K, Hasue F, Shimoyama N. A mouse model of neuropathic cancer pain. *Pain* 2002;99:167–174.
9. Eliav E, Tal M, Benoliel R. Experimental malignancy in the rat induces early hypersensitivity indicative of neuritis. *Pain* 2004;110:727–737.
10. Benoliel R, Wilensky A, Tal M, Eliav E. Application of a pro-inflammatory agent to the orbital portion of the rat infraorbital nerve induces changes indicative of ongoing trigeminal pain. *Pain* 2002;99:567–578.
11. Sang CN, Max MB, Gracely RH. Stability and reliability of detection thresholds for human A-beta and A-delta sensory afferents determined by cutaneous electrical stimulation. *J Pain Symptom Manage* 2003;25: 64–73.
12. Hagberg C, Hellsing G, Hagberg M. Perception of cutaneous electrical stimulation in patients with craniomandibular disorders. *J Craniomandib Disord* 1990;4:120–125.
13. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA. Heat pain thresholds: Normative data and repeatability. *Pain* 1995;60:329–332.
14. Yarnitsky D, Sprecher E. Thermal testing: Normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci* 1994; 125:39–45.
15. Yarnitsky D, Ochoa JL. Warm and cold specific somatosensory systems. Psychophysical thresholds, reaction times and peripheral conduction velocities. *Brain* 1991;114(Pt 4):1819–1826.
16. Stankiewicz JA, Chow JM. A diagnostic dilemma for chronic rhinosinusitis: Definition accuracy and validity. *Am J Rhinol* 2002;16: 199–202.
17. Stewart MG, Johnson RF. Chronic sinusitis: Symptoms versus CT scan findings. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12: 27–29.
18. Eliav E, Herzberg U, Ruda MA, Bennett GJ. Neuropathic pain from an experimental neuritis of the rat sciatic nerve. *Pain* 1999; 83:169–182.
19. Gazda LS, Milligan ED, Hansen MK, et al. Sciatic inflammatory neuritis (SIN): Behavioral allodynia is paralleled by peri-sciatic proinflammatory cytokine and superoxide production. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6: 111–129.
20. Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC. Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: Effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine. *Pain* 1990;42:205–213.
21. Stevens CW, Kajander KC, Bennett GJ, Seybold VS. Bilateral and differential changes in spinal mu, delta and kappa opioid binding in rats with a painful, unilateral neuropathy. *Pain* 1991;46:315–326.
22. Okeson JP, Falace DA. Nonodontogenic toothache. *Dent Clin North Am* 1997;41:367–383.
23. Lindahl L, Melen I, Ekedahl C, Holm SE. Chronic maxillary sinusitis. Differential diagnosis and genesis. *Acta Otolaryngol* 1982;93: 147–150.
24. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: Characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81: 129–134.