

Povezanost temporomandibularnih poremećaja s promjenama u ekspresiji ionskih kanala

Simonić-Kocijan, Sunčana; Tariba, Petra; Badel, Tomislav; Kovačević Pavičić, Daniela; Uhač, Ivone

Source / Izvornik: Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2013, 49, 57 - 61

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:610071>

Rights / Prava: [In copyright](#) / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



Povezanost temporomandibularnih poremećaja s promjenama u ekspresiji ionskih kanala

Involvement of ion channels in temporomandibular disorders

Sunčana Simonić-Kocijan^{1*}, Petra Tariba¹, Tomislav Badel², Daniela Kovačević Pavičić¹, Ivone Uhač¹

Sažetak. Temporomandibularni poremećaji (TMP) obuhvaćaju niz kliničkih stanja karakteriziranih promjenama žvačne muskulature, temporomandibularnih zglobova (TMZ) i pridruženih struktura. Prema istraživanjima u SAD-u i Europi kronični orofacialni bol obuhvaća 40 % svih kroničnih bolnih stanja, a od toga je 10 – 15 % vezano uz TMP. Bol i preosjetljivost žvačnih mišića i TMZ-a navode se kao vodeći simptomi TMP-a. Iako etiopatogeneza TMP-a nije u potpunosti razjašnjena, u osoba s TMP-om uočene su promjene u procesuiranju bolnih podražaja, što ukazuje na važnost ionskih kanala u nastanku bolnih stanja kraniofacijalnih struktura. Ionski kanali svoju ulogu ostvaruju kroz regulaciju podražljivosti neurona. S obzirom na to da se senzorički podražaj iz kraniofacijalnog područja prenosi preko neurona trigeminalnog ganglia (TRG) u više moždane centre odgovorne za bol, promjene u ekspresiji ionskih kanala na nivou neurona TRG-a mogući su čimbenici u nastanku TMP-a.

Ključne riječi: ionski kanali, temporomandibularni poremećaj, trigeminalni ganglij

Abstract. Temporomandibular disorders (TMDs) comprise a number of clinical conditions characterized by changes in masticatory muscles, temporomandibular joints (TMJ) and associated structures. According to researches in the U.S. and Europe, chronic orofacial pain encompasses 40 % of all chronic pain conditions, of which 10-15 % is related to the TMD. Pain and sensitivity of masticatory muscles and TMJ are most prominent symptoms of TMD. Although the etiopathogenesis of TMD has not been fully elucidated, in patients with TMD were observed changes in the processing of painful stimuli, indicating the importance of ion channels in the development of craniofacial painful conditions. Ion channels seem to regulate neuronal excitability. Since sensory inputs from craniofacial region are transmitted to higher neural centers responsible for pain sensations through trigeminal ganglion (TRG) neurons, changes in expression of various ion channels in TRG neurons might be causative in development of TMD.

Key words: ion channels, temporomandibular disorders, trigeminal ganglion

¹Katedra za stomatološku protetiku,
Studij dentalne medicine,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,
Rijeka

²Katedra za mobilnu protetiku,
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Zagreb

Primljeno: 16. 5. 2012.

Prihvaćeno: 20. 9. 2012.

Adresa za dopisivanje:
***Sunčana Simonić-Kocijan, dr. dent. med.**
Katedra za stomatološku protetiku
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Krešimirova 40, 51 000 Rijeka
e-mail: suncana.simonic-kocijan@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Temporomandibularni poremećaji (TMP) predstavljaju jedan od najčešćih oblika orofacialnog bola, te obuhvaćaju niz kliničkih stanja karakteriziranih promjenama žvačne muskulature, temporomandibularnih zglobova (TMZ) i pridruženih struktura¹. Ograničena mogućnost otvaranja usta i zvukovi u TMZ-u u vidu škljocanja, struganja, pucketanja, koji se javljaju prilikom kretanja mandibule, česti su znakovi TMP-a^{2,3}. Bol i preosjetljivost žvačnih mišića i zglobova najčešći su simptomi poremećaja. Iako etiopatogeneza TMP-a nije u potpunosti razjašnjena, podaci u literaturi ukazuju na promjene u procesuiranju bolnih podražaja u osoba s TMP-om.

Kronični orofacialni bol obuhvaća 40 % svih kroničnih bolnih stanja, od čega je 10 – 15 % vezano uz TMP. Bol i preosjetljivost žvačnih mišića i zglobova najčešći su simptomi poremećaja. Iako etiopatogeneza TMP-a nije u potpunosti razjašnjena, podaci u literaturi ukazuju na promjene u procesuiranju bolnih podražaja u osoba s TMP-om.

vost žvačnih mišića i TMZ-a navode se kao vodeći simptomi poremećaja, pa je bol ujedno i glavni razlog traženja liječničke pomoći^{4,5}. Iako etiopatogeneza TMP-a nije u potpunosti razjašnjena, u osoba s TMP-om uočene su promjene u procesuiranju bolnih podražaja^{6,7}. Senzoričke informacije iz kraniofacijalnih struktura prenose se u više moždane centre aferentnim putem trigeminalnog živca. Periferni nociceptori mišića, zuba, kosti i mekih tkiva mogu se aktivirati pod utjecajem kemikalijskih, mehaničkih i termalnih podražaja⁸. Tijela primarnih aferentnih vlakana žvačnih mišića i TMZ-a nalaze se u trigeminalnom gangliju. Trigeminalni ganglij, kao primarni senzorni neuron, zaузima važno mjesto u procesuiranju bola iz orofacialnog područja⁸. Upala perifernih tkiva, uključujući upalu TMZ-a, dovodi do promjene u prijenosu senzoričkih podražaja te može rezultirati hiperalgezijom (pojačan odgovor na bolni podražaj) i/ili alodinijom (bol koja nastaje kao posljedica podražaja koji normalno nije bolan)^{9,10}. Upala i oštećenje tkiva prisutni su u određenim fazama TMP-a^{11,12}. Promjene u podražljivosti primarnih aferentnih neurona i promjene u procesuiranju informacija u višim moždanim centrima pridonose povećanoj osjetljivosti na bolni podražaj¹³. Glavna uloga nociceptora da pretvaraju po-

dražaj u depolarizaciju koja uzrokuje širenje akcijskog potencijala s periferije u centralni živčani sustav i pretvaranje akcijskog potencijala u otpuštanje neurotransmitera na presinaptičkim okončinama, regulirana je ionskim kanalima¹⁴. Ionski kanali obuhvaćaju porodice gena koje reagiraju na različite podražaje. Ionski kanali imaju ulogu u podražljivosti neurona nakon ozljede te modificiraju odgovor na bolni podražaj¹⁵. Neuroni trigeminalnog ganglia (TRG) pokazuju ekspresiju mnogih ionskih kanala, napose TRPV1, naponskih kalijevih kanala, P2X. Promjene u ekspresiji ionskih kanala na nivou neurona TRG-a te njihova interakcija s neurotransmiterima, upalnim citokinima i receptorima ukazuju na njihovu ulogu u prijenosu bolnog podražaja iz kraniofacijalnog područja i na njihovu involviranost u etiopatogenetici temporomandibularnih poremećaja¹⁶⁻¹⁸.

VANILOIDNI RECEPTOR 1 (TRPV1)

Nedavna istraživanja navode da članovi TRP-a (engl. *transient receptor potential*) obitelji, TRPV1 i TRPA1, svoju funkciju ostvaruju kao pretvornici noksičnog mehaničkog podražaja, te imaju važnu ulogu u razvoju hipersenzitivnosti različitih bolnih stanja¹⁹. TRPV1 ionski kanali imaju ključnu ulogu u upalnim, te u neuropatskim bolnim stanjima¹⁹. Eksprimirani su u senzoričkim živcima perifernog i središnjeg živčanog sustava, uključujući i aferentne neurone maseteričnog mišića i TMZ-a u trigeminalnom gangliju. Nedavne studije sugeriraju da su promjene u ekspresiji TRPV1 jedan od mogućih uzročnika nastanka TMP-a^{16,20,21}. Periferna primjena TRPV1 agonista uzrokuje senzitizaciju trigeminalnih aferentnih neurona dubokih kraniofacijalnih tkiva^{22,23}. Intramuskularno injiciranje agonista TRPV1 dovodi do dugotrajne mehaničke hiperalgezije i kontralateralnog bolnog odgovora nakon jednostrane upale, što ukazuje na ovisnost o TRPV1 i ukazuje na to da TRPV1 eksprimirani u aferentnim neuronima mišića doprinose razvoju mišičnih bolnih stanja^{24,25}. Također, injiciranje agonista TRPA1 u maseterični mišić uzrokuje o koncentraciji ovisan nociceptivni odgovor²⁶. Kliničke studije navode da injiciranje TRPV1 antagonistu u žvačne mišiće uzrokuje promjene u funkciji stomatognatog sustava uzrokujući smanjenje jačine zagriza i smanjenje refleksa

zatvaranja usta^{27,28}. Prisutnost TRPV1 ionskih kanala u živcima koji inerviraju TMZ ukazuje na njihovo sudjelovanje u mehanizmima nastanka bola i upale zglobova²⁹. Činjenica da TRPV1 ionski kanali utječu i na motoričku i na senzoričku funkciju stomatognatog sustava²³ osigurava im važno mjesto u razumijevanju etiopatogeneze TMP-a.

NAPONSKI KALIJEVI KANALI (Kv)

Naponski kalijevi kanali (Kv) imaju važnu ulogu u reguliranju stabilizacije membranskog potencijala u podraženim tkivima, uključujući senzoričke ganglije^{30,31}. Budući da Kv kanali eksprimirani u neuronima dorzalnog ganglia (DRG) reguliraju aktivnost nociceptivnih neurona, smatra se da bi njihova ekspresija u TRG neuronima mogla imati sličnu ulogu. TRG neuroni eksprimiraju mnoge podgrupe Kv kanala. Promjene u ekspresiji Kv kanala i njihova interakcija s upalnim citokinima ukazuju na njihovu ulogu u nastanku temporomandibularnog poremećaja³². Upala TMZ-a potencira podražljivost senzoričkih neurona trigeminalnog ganglia suprimirajući Kv kanale i smanjuje ekspresiju Kv1.4 u TRG neuronima, što rezultira upalnom alodinijom povezanom s TMP-om. Interleukin 1, glavni proinflamatorni citokin, suprimira Kv kanale te izaziva povećanje podražljivosti stanične membrane³². Promjene na nivou Kv1.4, podjedinice kalijevih kanala posljedica su upale TMZ-a³³. Čini se da upala TMZ-a modificira ekspresiju Kv1.4 u senzoričkim TRG neuronima te pridonosi hiperekscitabilnosti TRG neurona koji inerviraju TMZ. To dovodi do povećane aktivnosti TRG neurona izazivajući bol u orofacialnoj regiji³³. Osim na nivou senzoričkih ganglija, nedavna istraživanja navode povezanost promjena i u višim moždanim centrima sa simptomima TMP-a, koje su također ovisne o promjenama u aktivnosti Kv7 podgrupe Kv ionskih kanala¹⁷. Budući da otvaranje Kv kanala uzrokuje hiperpolarizaciju stanične membrane i posljedično dovodi do smanjenja podražljivosti neurona, otvarači Kv kanala mogli bi biti lijekovi izbora u terapiji TMP-a³⁴.

KATIONSKI KANALI REGULIRANI POMOĆU ATP-a (P2X)

P2X ionski kanali dovode se u snažnu vezu s percepcijom bolnog podražaja³⁵⁻³⁷. To su kation pro-

pusni ionski kanali aktivirani pomoću ATP-a³⁸. ATP predstavlja primarni izvor energije koja je potrebna za stanične reakcije kao što su sinteza proteina i mišićne kontrakcije. No ATP se stvara i kao posljedica oštećenja ili upale stanica, te aktivira P2X receptore da započnu prijenos signala koji u kočnicima može rezultirati osjećajem bola. Važnost ATP-a kao za bol relevantnih molekula u perifernim tkivima temelji se na pretpostavci da ATP, otpušten iz različitih vrsta stanica, djeluje na senzoričke živčane okončine i dovodi do nastanka bola³⁹. Prema toj hipotezi trauma, upala, benigne i maligne promjene tkiva dovode do nakupljanja izvanstaničnog ATP-a i aktivacije P2X receptora^{40,41}. U prilog povezanosti P2X ionskih kanala i bola orofacialnog područja govori njihova ekspresija u TRG neuronima⁴².

Velik postotak neurona (oko 50 %) koji inerviraju TMZ pokazuje ekspresiju P2X receptora⁴³. Povećana ekspresija P2X-a nakon upale zgloba potvrđuje povezanost ionskih kanala s TMP-om⁴⁴. Injiciranje P2X agonista uzrokuje nociceptivni odgovor u životinja s inflamiranim i neinflamiranim TMZ-om⁴⁴. Da je bol TMZ-a pod utjecajem promjena P2X-a, potvrđuje i činjenica da je injiciranjem njegova antagonista moguće suprimirati nociceptivni odgovor⁴⁴. P2X receptori su eksprimirani i u aferentnim neuronima maseteričnog mišića⁴⁵. Budući da intramuskularno iniciranje ATP-a dovodi do bola i aktivira mišićnu nocicepciju, smatramo da P2X ionski kanali imaju važnu ulogu i u bolu žvačnih mišića^{46,47}. Intramuskularno injiciranje P2X antagonistika pak smanjuje mišićni bol u životinja⁴⁸. Parafunkcijske aktivnosti, koje su mogući etiološki faktori TMP-a, dovode do oštećenja miofibrila i posljedičnog otpuštanja ATP-a koji aktivira P2X na nociceptivnim neuronima žvačnih mišića⁴⁹. Eksperimentalno izazvana upala maseteričnog mišića dovodi do povećanja broja P2X mišićnih aferentnih neurona, što je u skladu s povećanjem P2X-a nakon ponavljajućih mišićnih kontraktacija⁴⁸.

ZAKLJUČAK

Sve je više studija koje naglašavaju važnost ionskih kanala u etiopatogenezi TMP-a. Iako kliničke studije i studije na laboratorijskim životnjama skreću pozornost na važnost TRPV1, Kv i P2X ka-

nala u TMP-u, ulogu drugih ionskih kanala tek treba istražiti. Postalo je jasno da ionski kanali na nivou neurona trigeminalnog ganglija mogu modulirati odgovor na bolni podražaj i da aktivno sudjeluju u njegovom prijenosu u više moždane centre. Zbog velike učestalosti poremećaja u populaciji potrebne su daljnje studije kako bi se utvrdio točan mehanizam djelovanja pojedinog ionskog kanala, što je preduvjet za razvoj novih lijekova u svrhu uspješne i visokospecifične terapije poremećaja.

Promjene u podražljivosti primarnih aferentnih neurona i u procesuiranju informacija u višim moždanim centrima pridonose povećanoj osjetljivosti na bolni podražaj. Ionski kanali obuhvaćaju porodice gena koje reagiraju na različite podražaje. Promjene u ekspresiji ionskih kanala na nivou neurona TRG-a imaju važnu ulogu u percepciji bolnog podražaja iz kraniofajalnog područja.

LITERATURA

- Brazeau GA, Gremillion HA, Widmer CG, Mahan PE, Benson MB, Mauderli AP et al. The role of pharmacy in the management of patients with temporomandibular disorders and orofacial pain. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1998;38:354-61.
- McNeill C, Mohl ND, Rugh JD, Tanaka TT. Temporomandibular disorders: diagnosis, management, education, and research. *J Am Dent Assoc* 1990;120:253-63.
- Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992;6:301-55.
- Svensson P, Graven-Nielsen T. Craniofacial muscle pain: review of mechanisms and clinical manifestations. *J Orofac Pain* 2001;15:117-45.
- Harness DM, Donlon WC, Eversole LR. Comparison of Clinical Characteristics in Myogenic, TMJ Internal Derangement and Atypical Facial-Pain Patients. *Clinical Journal of Pain* 1990;6:4-17.
- Maixner W, Fillingim R, Sigurdsson A, Kincaid S, Silva S. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. *Pain* 1998;76:71-81.
- Sarlani E, Grace EG, Reynolds MA, Greenspan JD. Evidence for up-regulated central nociceptive processing in patients with masticatory myofascial pain. *J Orofac Pain* 2004;18:41-55.
- Benoliel R, Epstein J, Eliav E, Jurevic R, Elad S. Orofacial pain in cancer: part I – mechanisms. *J Dent Res* 2007;86:491-505.
- Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci* 2002;5 Suppl:1062-7.
- Sessle BJ, Hu JW. Mechanisms of pain arising from articular tissues. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:617-26.
- Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res* 2008;87:296-307.
- Meijersjo C, Wenneberg B. Diclofenac sodium and occlusal splint therapy in TMJ osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Oral Rehabil* 2008;35:729-38.
- Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999;57:1-164.
- McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Annu Rev Physiol* 1999;61:835-56.
- Eglen RM, Hunter JC, Dray A. Ions in the fire: recent ion-channel research and approaches to pain therapy. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:337-42.
- Wu YW, Bi YP, Kou XX, Xu W, Ma LQ, Wang KW et al. 17-Beta-estradiol enhanced allodynia of inflammatory temporomandibular joint through upregulation of hippocampal TRPV1 in ovariectomized rats. *J Neurosci* 2010;30:8710-9.
- Xu W, Wu Y, Bi Y, Tan L, Gan Y, Wang K. Activation of voltage-gated KCNQ/Kv7 channels by anticonvulsant retigabine attenuates mechanical allodynia of inflammatory temporomandibular joint in rats. *Mol Pain* 2010;6:49.
- Takeda M, Tanimoto T, Nasu M, Matsumoto S. Temporomandibular joint inflammation decreases the voltage-gated K⁺ channel subtype 1.4-immunoreactivity of trigeminal ganglion neurons in rats. *Eur J Pain* 2008;12:189-95.
- Levine JD, Alessandri-Haber N. TRP channels: targets for the relief of pain. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:989-1003.
- Hoheisel U, Reinohl J, Unger T, Mense S. Acidic pH and capsaicin activate mechanosensitive group IV muscle receptors in the rat. *Pain* 2004;110:149-57.
- Diogenes A, Akopian AN, Hargreaves KM. NGF up-regulates TRPA1: implications for orofacial pain. *J Dent Res* 2007;86:550-5.
- Lam DK, Sessle BJ, Hu JW. Glutamate and capsaicin effects on trigeminal nociception II: activation and central sensitization in brainstem neurons with deep craniofacial afferent input. *Brain Res* 2009;1253:48-59.
- 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* 2011;121:950-6.
- Ro JY, Lee JS, Zhang Y. Activation of TRPV1 and TRPA1 leads to muscle nociception and mechanical hyperalgesia. *Pain* 2009;144:270-7.
- Russell FA, Fernandes ES, Courade JP, Keeble JE, Brain SD. Tumour necrosis factor alpha mediates transient receptor potential vanilloid 1-dependent bilateral thermal hyperalgesia with distinct peripheral roles of interleukin-1beta, protein kinase C and cyclooxygenase-2 signalling. *Pain* 2009;142:264-74.
- Lee HJ, Choi HS, Ju JS, Bae YC, Kim SK, Yoon YW et al. Peripheral mGluR5 antagonist attenuated craniofacial muscle pain and inflammation but not mGluR1 antagonist in lightly anesthetized rats. *Brain Res Bull* 2006;70:378-85.

27. Arima T, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Capsaicin-induced muscle hyperalgesia in the exercised and non-exercised human masseter muscle. *J Orofac Pain* 2000;14: 213-23.
28. Wang K, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Capsaicin-induced muscle pain alters the excitability of the human jaw-stretch reflex. *J Dent Res* 2002;81:650-4.
29. Ioi H, Kido MA, Zhang JQ, Yamaza T, Nakata S, Nakasima A et al. Capsaicin receptor expression in the rat temporomandibular joint. *Cell Tissue Res* 2006;325:47-54.
30. Pearce RJ, Duchen MR. Differential expression of membrane currents in dissociated mouse primary sensory neurons. *Neuroscience* 1994;63:1041-56.
31. Lawson K, McKay NG. Modulation of potassium channels as a therapeutic approach. *Curr Pharm Des* 2006; 12:459-70.
32. Takeda M, Kitagawa J, Takahashi M, Matsumoto S. Activation of interleukin-1beta receptor suppresses the voltage-gated potassium currents in the small-diameter trigeminal ganglion neurons following peripheral inflammation. *Pain* 2008;139:594-602.
33. Takeda M, Tanimoto T, Ikeda M, Nasu M, Kadoi J, Yoshida S et al. Enhanced excitability of rat trigeminal root ganglion neurons via decrease in A-type potassium currents following temporomandibular joint inflammation. *Neuroscience* 2006;138:621-30.
34. Takeda M, Tsuboi Y, Kitagawa J, Nakagawa K, Iwata K, Matsumoto S. Potassium channels as a potential therapeutic target for trigeminal neuropathic and inflammatory pain. *Mol Pain* 2011;7:5.
35. Hwang SW, Oh U. Current concepts of nociception: nociceptive molecular sensors in sensory neurons. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:427-34.
36. Wirkner K, Sperlagh B, Illes P. P2X3 receptor involvement in pain states. *Mol Neurobiol* 2007;36:165-83.
37. Chizh BA, Illes P. P2X receptors and nociception. *Pharmacol Rev* 2001;53:553-68.
38. Khakh BS, North RA. P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease. *Nature* 2006;442:527-32.
39. Burnstock G. A unifying purinergic hypothesis for the initiation of pain. *Lancet* 1996;347:1604-5.
40. Bland-Ward PA, Humphrey PP. P2X receptors mediate ATP-induced primary nociceptive neurone activation. *J Auton Nerv Syst* 2000;81:146-51.
41. Burnstock G. Purine-mediated signalling in pain and visceral perception. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22: 182-8.
42. Staikopoulos V, Sessle BJ, Furness JB, Jennings EA. Localization of P2X2 and P2X3 receptors in rat trigeminal ganglion neurons. *Neuroscience* 2007;144:208-16.
43. Ichikawa H, Fukunaga T, Jin HW, Fujita M, Takano-Yamamoto T, Sugimoto T. VR1-, VRL-1- and P2X3 receptor-immunoreactive innervation of the rat temporomandibular joint. *Brain Res* 2004;1008:131-6.
44. Shinoda M, Ozaki N, Asai H, Nagamine K, Sugiura Y. Changes in P2X3 receptor expression in the trigeminal ganglion following monoarthritis of the temporomandibular joint in rats. *Pain* 2005;116:42-51.
45. Ambalavanar R, Moritani M, Dessem D. Trigeminal P2X3 receptor expression differs from dorsal root ganglion and is modulated by deep tissue inflammation. *Pain* 2005;117:280-91.
46. Mork H, Ashina M, Bendtsen L, Olesen J, Jensen R. Experimental muscle pain and tenderness following infusion of endogenous substances in humans. *Eur J Pain* 2003;7:145-53.
47. Reinohl J, Hoheisel U, Unger T, Mense S. Adenosine triphosphate as a stimulant for nociceptive and non-nociceptive muscle group IV receptors in the rat. *Neurosci Lett* 2003;338:25-8.
48. Shinoda M, Ozaki N, Sugiura Y. Involvement of ATP and its receptors on nociception in rat model of masseter muscle pain. *Pain* 2008;134:148-57.
49. Lovering RM, De Deyne PG. Contractile function, sarcolemma integrity, and the loss of dystrophin after skeletal muscle eccentric contraction-induced injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;286:C230-8.