

# Influencia del músculo pterigoideo lateral en el crecimiento del cartílago condilar mandibular

Influence of the lateral pterygoid muscle on the growth of the mandibular condilar cartilage

Influência do músculo pterigóideo lateral no crescimento cartilagem condilar na mandíbula

Juan G. Quirós, OD Esp<sup>1</sup>, Luis Javier Pérez Osorio, OD Esp<sup>1</sup>, Juan C. Calderón, MD, PhD<sup>2</sup>

Recibido: diciembre 5 de 2012 • Aceptado: febrero 6 de 2013

Para citar este artículo: Quirós JG, Pérez LJ, Calderón JC. Influencia del músculo pterigoideo lateral en el crecimiento del cartílago condilar mandibular. Rev Cienc Salud 2013; 11 (1): 105-119.

## Resumen

A finales del siglo pasado se desarrolló un modelo para explicar observaciones clínicas relacionadas con el crecimiento mandibular, según el cual el músculo pterigoideo lateral (LPM) era uno de los principales moduladores de la diferenciación de las células mesenquimales del cóndilo mandibular a condroblastos u osteoblastos y por lo tanto del crecimiento del cartílago condilar mandibular (CCM). Dos grandes componentes eran los pilares fundamentales del modelo: el humoral y el mecánico. En la actualidad, el componente humoral estaría dado por factores de crecimiento como el IGF-I, el FGF-2 y el VEGF, los cuales parecen estar involucrados en el crecimiento mandibular. Debido a que el músculo esquelético tiene un papel como órgano secretor de ellos, se abre la posibilidad de que el LPM regule el crecimiento del CCM por un mecanismo paracrino o endocrino mediado por estos factores. El componente mecánico nació de las observaciones de que tanto el flujo sanguíneo dentro de la articulación temporomandibular como la acción de la almohadilla retrodiscal en el crecimiento del CCM depende, en parte, de la actividad contráctil del LPM. A pesar de que hay evidencia de que el LPM se activa en situaciones de adelantamiento mandibular, no hay consenso sobre si esto estimula el crecimiento del CCM. En esta revisión se discuten los aportes y limitaciones de los trabajos relacionados con el crecimiento mandibular y se propone un modelo que integra la información disponible para explicar el papel del LPM en el crecimiento del CCM.

Palabras clave: *músculo esquelético, desarrollo maxilofacial, factores de crecimiento.*

<sup>1</sup> Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup> Departamento de Fisiología y Bioquímica. Grupo de Investigación en Fisiología y Bioquímica Physis. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Correspondencia: jcalderonv00@yahoo.com

### *Abstract*

At the end of the last century, a model to explain clinical observations related to the mandibular growth was developed. According to it, the lateral pterigoid muscle (LPM) was one of the main modulators of the differentiation of mesenchymal cells inside the condyle to chondroblasts or osteoblasts, and therefore of the growth of the mandibular condilar cartilage (CCM). The main components of the model were the humoral and the mechanical. Nowadays, the humoral would include growth factors such as IGF-I, FGF-2 and VEGF, which seem to be involved in mandibular growth. Since skeletal muscle can secrete these growth factors, there is a possibility that LPM modulates the growth of CCM by a paracrine or endocrine mechanism. The mechanical component derived from the observations that both the blood flow inside the temporomandibular joint and the action of the retrodiscal pad on the growth of the CCM, depend, in part, on the contractile activity of the LPM. Despite the fact that there are some results suggesting that LPM is activated under conditions of mandibular protrusion, there is no full agreement on whether this can stimulate the growth of CCM. In this review, the contributions and limitations of the works related to mandibular growth are discussed and a model which integrates the available information to explain the role of the LPM in the growth of the CCM is proposed.

Keywords: *skeletal muscle, maxillofacial development, growth factors.*

### *Resumo*

No fim do século passado desenhou-se um modelo para esclarecer as observações clínicas envolvidas no crescimento da mandíbula, no qual o músculo pterigoideo lateral (LPM) foi um dos moduladores principais da diferenciação das células mesenquimais do côndilo mandibular em condroblastos ou osteoblastos e porém do crescimento da cartilagem condilar mandibular (CCM). Dois componentes principais possui o modelo: o humoral e o mecânico. Na atualidade, há evidência que o componente humoral é dado pelos fatores de crescimento IGF-1, IGF2 e VEGF que estimulam diretamente o crescimento mandibular. Devido a que o músculo esquelético pode desempenhar uma função endócrina fica aberta a possibilidade que o LPM regule o crescimento do CCM por mecanismos paracrinose ou autocrinose, mediante a secreção desses fatores de crescimento que estimulam diretamente o crescimento mandibular. O componente mecânico é derivado das observações de que tanto o fluxo sanguíneo na articulação tempo-mandibular quanto a ação da almofadinha retro-discal no crescimento do CCM, dependem parcialmente da atividade contrátil do LPM. Embora, há evidências que o LPM é ativado pelo adiantamento mandibular, ainda não há consenso sob seu possível papel na estimulação do crescimento do CCM. Esta revisão tem o objetivo de discutir as evidências e limitações de trabalhos relativos ao crescimento mandibular e propõe-se um modelo que integra a informação disponível para explicar a função do LPM no crescimento do CCM.

Palavras chave: *músculo esquelético, desenvolvimento maxilar, fatores de crescimento.*

Existe discusión sobre la posibilidad de modular el crecimiento mandibular alterando la tasa de crecimiento del cartílago condilar mandibular (CCM) mediante la utilización de dispositivos de adelantamiento o retroceso mandibular. En su fundamentación se han tenido en cuenta las diferentes hipótesis presentadas sobre el crecimiento condilar (1-4).

Alexander Petrovic y otros autores demostraron que el compartimiento mitótico del cartílago secundario, ubicado en el cóndilo mandibular, contiene dos tipos de células: el esqueletoblasto y el precondroblasto (5). El esqueletoblasto se definió como una célula primitiva pluripotencial que deriva de una célula mesenquimatosa embrionaria. El precondroblasto es una célula que deriva del esqueletoblasto, diferenciada únicamente para formar un condroblasto secundario. La multiplicación del esqueletoblasto está controlada por factores intrínsecos y/o extrínsecos locales y generales. Los precondroblastos perciben su entorno y controlan la masa tisular en relación con las del cartílago condíleo en conjunto. Si se pierde parte de la masa condroblástica se produce un aumento en la multiplicación de los precondroblastos. Es evidente que se producen señales que responden a la percepción del volumen de la zona condroblástica. En el cartílago condíleo del individuo normal algunos esqueletoblastos se diferencian hacia precondroblastos y otros hacia osteoblastos. Petrovic observó que la resección del músculo pterigoideo lateral (LPM) reduce la velocidad del crecimiento del cartílago condíleo, debido a que hay un aumento en la proporción de los esqueletoblastos en detrimento de la cantidad de precondroblastos. Cuando comienzan a agotarse las reservas de precondroblastos existentes, las células precondroblásticas llevan a un crecimiento condilar de tipo perióstico (6).

La almohadilla retrodiscal (TMF) también puede contribuir a estimular o a inhibir la diferenciación de los esqueletoblastos. El adelantamiento mandibular con técnicas de ortopedia funcional maxilar permitiría que la almohadilla tenga un efecto circulatorio que llevaría a un incremento del flujo sanguíneo y linfático (con el aumento respectivo de los nutrientes y factores estimulantes de crecimiento) a causa de los cambios repetitivos y prolongados producidos por la aparatología ortopédica funcional maxilar y esto podría explicar el crecimiento suplementario del cartílago condíleo. Lo contrario, en el caso de retrocesos mandibulares, sería válido (6).

Algunos músculos masticatorios y determinados aparatos ortopédicos maxilares pueden modificar la dirección, la velocidad y la magnitud del crecimiento del cartílago condíleo. Sin embargo, no hay claridad sobre los mecanismos subyacentes que median la influencia funcional del LPM y la TMF sobre la diferenciación celular de los esqueletoblastos hacia una línea condroblástica u osteoblástica.

El objetivo de esta revisión es presentar un análisis crítico de las evidencias a favor y en contra de la hipótesis de crecimiento condilar de Petrovic y proponer un modelo que integre los nuevos conocimientos disponibles en Fisiología y Biología Celular para explicar el crecimiento condilar.

## *Desarrollo*

### *Músculo pterigoideo lateral (LPM)*

El LPM es un músculo fundamental para las funciones craneomandibulares humanas. Este presenta dos porciones, aunque recientemente se propuso que tiene tres, estando la tercera en la zona más inferior del músculo (7): 1) la superior (SHLP), de menor tamaño, se origina de la superficie infratemporal horizontal del ala mayor del esfenoides, medial a la cresta

infratemporal. Desde aquí sus fibras convergen horizontalmente, hacia atrás y afuera para insertarse en la cápsula y en la porción anteromedial del margen anterior del disco articular de la articulación temporomandibular (ATM), como también en parte en las fibras profundas del inferior. 2) La inferior (IHLP), de mayor tamaño, se origina en la superficie lateral del plato pterigoideo lateral del esfenoides, en el proceso piramidal del hueso palatino y en la tuberosidad del hueso maxilar, sus fibras más inferiores convergen hacia arriba, afuera y atrás y las superiores horizontalmente afuera y atrás y se insertan finalmente en la fóvea o fosa pterigoidea del cuello del cóndilo (8, 9). Hay variaciones de 2 y 4 mm en el tamaño vertical y sagital del SHLP, respectivamente, cuando la boca pasa de posición cerrada a abierta (10). El tamaño del IHLP no se ha reportado.

El SHLP desempeña un papel importante en los movimientos de cierre, retrusión y estabilización de la cabeza condilar y del disco condilar durante los movimientos mandibulares e ipsilaterales del maxilar inferior. El papel del IHLP es primordial en los movimientos de apertura, protrusión y movimientos contralaterales mandibulares, siendo la relación antagónica pero complementaria en movimientos horizontales mandibulares. En la posición de reposo postural mandibular no hay activación de unidades motoras (SMU). Se remite al lector a diversos trabajos para conocer en detalle los patrones de activación de las SMU en los diferentes movimientos mandibulares (11-13). El SHLP y el IHLP funcionarían como dos sistemas de fibras dentro de un mismo músculo que desempeñan funciones diferentes en forma coordinada (13). En humanos, el desarrollo embrionario del LPM empieza antes de la décima semana y puede considerarse completo cerca de la vigésima semana de gestación (14-17). En humanos adultos predominan las fibras

híbridas en ambas porciones del LPM, seguidas de aquellas de tipo I, IIA y IIX (18, 19). En ratas, el adelantamiento mandibular induce un aumento de la proporción de las fibras tipo I y disminución de las fibras tipo II (20).

### *Articulación temporomandibular (ATM)*

El área en la que se produce la conexión craneomandibular se denomina ATM. Permite los movimientos de bisagra en un plano (ginglimoide) y al mismo tiempo permite movimientos de deslizamiento (artroidal). Está formada por el cóndilo mandibular que se ajusta a la cavidad glenoidea del hueso temporal, entre los cuales se encuentra un disco articular (21). Este disco está formado por un tejido conectivo fibroso denso desprovisto de vasos sanguíneos y fibras nerviosas —aunque su zona más periférica está ligeramente inervada— y está unido por detrás a una región de tejido conectivo laxo vascularizado e inervado conocido como el tejido retrodiscal. Las inserciones superior e inferior de la región anterior del disco se realizan en el ligamento capsular. Por delante de estas inserciones el disco también está unido al LPM. La vascularización de la región posterior del disco depende de la arteria temporal superficial, la arteria timpánica anterior y la arteria auricular profunda y es inervada por terminaciones sensoriales del nervio auriculotemporal (22).

Una estructura que cumple un papel importante en la ATM es la TME, la cual está compuesta por una lámina retrodiscal superior gruesa conformada por fibras elásticas y tejido adiposo y por una inferior más delgada compuesta por fibras de colágeno.

La irrigación de la parte anterior de la ATM viene de la arteria meníngea media, rama de la primera porción de la arteria maxilar y la región posterior por ramas de la temporal su-

perficial. El LPM está irrigado por ramas de la segunda porción o porción pterigoidea de la arteria maxilar (23, 24).

### *Cartilago condilar mandibular (CCM)*

El CCM es un cartilago secundario. En él pueden distinguirse cinco zonas histológicas:

- 1) La zona articular es la capa de tejido fibroso que cubre la superficie articular del cóndilo. Se caracteriza por tener una zona de fibras de colágeno densamente compactado que se continúa con el periostio del cuello condilar; este posee células fibroblásticas que corren paralelas a la superficie de la cabeza condilar.
- 2) La zona precondroblástica o proliferativa se encuentra debajo de la zona articular y es una capa de reserva de células cartilaginosas con alto potencial mitótico.
- 3) La zona condroblástica contiene cartilago maduro con abundante matriz intercelular. Su característica principal es que la disposición celular no está organizada en columnas, como en el cartilago del plato de crecimiento de los huesos largos.
- 4) La zona hipertrófica, compuesta por condrocitos maduros, denominados condrocitos hipertróficos, que no pierden su actividad proliferativa. El primer signo de calcificación del cartilago se presenta en esta capa. Esta zona tiene una alta densidad de fibras de colágeno en la matriz intercelular.
- 5) La zona de formación ósea o erosiva donde termina la condrogénesis y comienza la osteogénesis. El cartilago está en contacto directo con el tejido conectivo del frente de calcificación. Hay muerte celular y degeneración del cartilago, formando espículas cartilaginosas que sufren una calcificación provisional con cristales de hidroxapatita, así como invasión de vasos sanguíneos (5, 25, 26).

### *Influencia funcional del LPM en el crecimiento del CCM*

#### *Introducción a la teoría del servosistema de Alexander Petrovic*

Varios factores de crecimiento tienen un papel fundamental en la proliferación y diferenciación celular del cóndilo mandibular, como la hormona del crecimiento (GH), los factores de crecimiento insulinoide tipo I y tipo II (IGF-I e IGF-II), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento transformante- $\beta$  y algunos factores de transcripción, entre otros (27-29).

El grupo de Petrovic observó en ratas, con un dispositivo de retroposición mandibular, que al reseca el LPM se presentaba una disminución significativa en el número de células marcadas con timidina- $^3\text{H}$  en el CCM. Esta disminución fue menor cuando solo hicieron la resección del SHLP (30). Similares resultados se encontraron cuando midieron la distancia del borde posterior del cóndilo mandibular al agujero mentoniano (31). Petrovic planteó que el complejo formado por la GH, el IGF-I y la testosterona eran los mediadores de la interacción entre el LPM y la división de las células del CCM. En este modelo, cada movimiento de propulsión de la mandíbula por estimulación del LPM generaba un vaciamiento más o menos pronunciado de los vasos sanguíneos de la TME, el cual se revertía cuando la mandíbula volvía a su posición original. Cuando la mandíbula y el cóndilo eran inmovilizados en una posición posterior, la tracción hacia adelante del disco articular (por contracción del SHLP o por tracción independiente del músculo) sería suficiente para que los vasos sanguíneos se vaciaran parcialmente. De otro lado, cuando la mandíbula se inmovilizaba en una posición anterior, el flujo sanguíneo se reducía claramente y no

se veía afectado por el efecto de bombeo presente cuando el cóndilo se mueve libremente en su cavidad. Cuando se reseca el LPM, un movimiento propulsivo del cóndilo generaba vaciamiento de los vasos menos marcado que en el caso normal (4, 31). El cambio de flujo sanguíneo regularía la llegada de los factores de crecimiento al cóndilo. Petrovic especuló que uno de los papeles del LPM era traccionar la TMF, la que era, en últimas, responsable de los cambios en el flujo sanguíneo hacia el CCM. La importancia de la interacción entre la TMF y el LPM en el crecimiento mandibular ha sido demostrada en diferentes investigaciones. La resección quirúrgica del LPM y/o el grapado de la TMF producían una disminución de la tasa de crecimiento del CCM en ratas; además, el uso de un dispositivo de adelantamiento mandibular producía un mayor efecto en la división celular cuando el LPM y la TMF estaban intactos que cuando el LPM y/o la TMF eran resecaos (32). Petrovic sugirió que había una relación entre la actividad del LPM y el crecimiento del CCM y que la TMF tenía un doble efecto, circulatorio y mecánico, sobre el CCM, influenciado por el LPM (31, 32).

El modelo inicial no especificó: 1) cuál era el origen de las hormonas involucradas en el crecimiento condilar ni su relación directa con el LPM (componente humoral). 2) Los cambios de presión intraarticular generados durante los diferentes movimientos mandibulares que mediaban el vaciamiento de los vasos. Petrovic no midió los posibles cambios en el flujo sanguíneo dentro de la ATM bajo diferentes condiciones, como movimientos de adelantamiento o retroceso, en presencia y ausencia del LPM, ni obtuvo registros de la actividad contráctil del LPM bajo las condiciones mencionadas (componente mecánico). Para el análisis de la importancia del LPM en el CCM se discutirán los que los autores de este artículo consideran

los dos principales componentes: el humoral y el mecánico.

Al contrario de las evidencias presentadas hasta ahora, algunos trabajos desestiman la importancia del LPM y su papel protagónico en el crecimiento del CCM (33-35). Otra evidencia en contra del papel del LPM en el crecimiento del cóndilo se deriva de observar el crecimiento de los pacientes con enfermedades como la distrofia muscular de Duchenne, en la cual se observan cambios en la estructura craneofacial, acompañados de alteraciones estructurales y funcionales en el masetero (36). Si se extrapolaran los resultados presentados sobre el masetero al LPM y si este último tuviera un papel preponderante en el desarrollo de esta región mandibular, podríamos esperar alteraciones del crecimiento condilar, las cuales no se han reportado.

#### *Aproximación a un modelo molecular que explique el papel del LPM en el crecimiento del CCM*

Una hipótesis para explicar la interacción entre el LPM y el CCM sería que el LPM funcionara como un órgano secretor de sustancias que afecten el tejido del cóndilo por un mecanismo paracrino. Se sabe que sustancias secretadas por el tejido muscular, como la neurotrofina-4 (NT-4), la interleuquina 6 (IL-6), el IGF-I, el FGF tipo 2 (FGF-2) y el VEGF pueden modular el desarrollo de tejidos vecinos (37-40) (tabla 1).

Usando células osteoblásticas de hueso parietal de rata para determinar la acción de la IL-6 en presencia y ausencia de su receptor soluble (IL-6sR) sobre los transcritos del IGF-I e IGF-II, Franchimont y otros autores demostraron que la presencia de la IL-6, cuando estaba acompañada de su receptor, influenciaba positivamente la expresión de mRNA de IGF-I (41). Wang y Detamore demostraron que las células del CCM tuvieron actividad prolifera-

rativa en presencia de IGF-I, promoviendo la producción de glucosaminoglucanos y fibras de colágeno; también determinaron que los glucosaminoglucanos podían promover la síntesis de factores de crecimiento (42). Otros

estudios obtuvieron resultados similares (43). Hay receptores (IGF-IR) específicamente en la zona condroblástica (44). Los genes para IGF-I e IGF-IR tienen su máxima expresión en el cartílago condilar de rata a los 31 días de edad (45).

Tabla 1. Factores de crecimiento e interleuquinas expresados y secretados por el músculo esquelético

Factor	Modelo	Órgano estudiado	Observaciones	Ref.
NT-4	Ratón knock-out de cepa no especificada	Músculo soleus y extensor digitorum longus	Es necesaria para la resistencia a la fatiga muscular (fibras tipo I)	37
IL-6	Humano	Músculo vastus lateralis	Aumenta su síntesis y secreción desde los 30 hasta los 180 minutos durante el ejercicio	38
IGF-I	Ratas CD-1	Músculos de la pata delantera	Presente en el músculo y su entesis y su receptor en el periostio	39
FGF-2	Ratas CD-1	Músculos de la pata delantera	Presente en las fibras cerca del periostio y sus receptores en periostio	39
VEGF	Ratas Sprague-Dawley	Músculos tibialis anterior y extensor digitorum longus	Aumenta la concentración de mRNA luego de dos horas de estimulación eléctrica, a partir del cuarto día	48
	Humanos	Músculo vastus lateralis	La expresión muscular de mRNA aumenta a los 30 minutos y tiene su mayor expresión 60 minutos luego de terminado el ejercicio	49

NT-4: neurotrofina 4. IL-6: interleuquina-6. IGF-I: factor de crecimiento insulinoide tipo I. FGF-2: factor de crecimiento fibroblástico tipo 2. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. mRNA: ARN mensajero. Ref: referencia

Además de ser mediado por la IL-6, el incremento local de IGF-I y de su receptor en el cóndilo parece ser estimulado por la testosterona. En ratas macho la testosterona tiene un efecto sobre la proliferación y diferenciación del cartílago condilar, siendo el último mediado por el aumento de la expresión del IGF-I y su receptor (44).

Otro factor de crecimiento involucrado en la proliferación del CCM, en forma dependiente de la dosis, es el FGF-2 (25, 45). Los genes para el FGF-2 y sus receptores (FGFR1, FGFR2 y FGFR3) tuvieron su máxima expresión en ratas a la edad de 31 días (45) (tabla 2).

Dado que la angiogénesis es esencial para el proceso de reemplazo del cartílago por hueso,

algunos autores han investigado el papel del VEGF y el factor de transcripción Sox9 sobre el crecimiento del CCM. Se acepta hasta ahora que estos dos factores se relacionan con procesos de formación cartilaginosa y esquelética (46, 47).

El VEGF es un potente mitógeno para las células endoteliales implicado en procesos de respuestas angiogénicas; está regulado positivamente en humanos por la contracción muscular y la hipoxia. Este factor de crecimiento, que puede ser producido y secretado por el músculo esquelético, se une principalmente a dos receptores, ubicados en las células endoteliales, VEGFR1 y VEGFR2 (48-50) (tabla 1).

Tabla 2. Factores moleculares expresados en el cartílago condilar mandibular bajo diferentes condiciones

Zona cartílago condilar	Factor molecular	Modelo	Observaciones	Ref.
Zona articular	FGFR-1	Ratas ♂ Sprague-Dawley	El estudio se realizó en condiciones de crecimiento normal.	45
	FGFR-2	Ratas ♂ Sprague-Dawley	El estudio se realizó en condiciones de crecimiento normal.	45
	IGFBP-4	Ratas Wistar ♂	No se expresó en el grupo control y se estabilizó su concentración a los 25 días.	61
Zona proliferativa	PCNA y ALP	Ratas Lewis con déficit de GH y controles, de ambos sexos	La GH incrementa la actividad mitótica y reduce la maduración y mineralización de las células y de la matriz del cartílago <i>in vivo</i> .	29
	Sox9	Ratas ♀ Sprague-Dawley	Aumento en la región posterior con un dispositivo de adelantamiento, en comparación con el control.	62
	ARNm IGF-I, ARNm FGF-2	Ratas ♂ Sprague-Dawley	Aumento entre el tercer y séptimo día para el ARNm de IGF-I y al tercer día para el ARNm de FGF-2 en adelantamiento mandibular.	54, 55
	ARNm de IGF-1R	Ratas ♂ Sprague-Dawley	No aumentó su expresión en condición de adelantamiento, pero sí en condición de retroceso mandibular.	54, 55
	ARNm de FGFR-1, FGFR-2 y FGFR-3	Ratas ♂ Sprague-Dawley	Aumento entre el tercer y séptimo día para el ARNm de FGFR-1 y disminución después del tercer día para el ARNm de FGFR-2 y FGFR-3 en adelantamiento mandibular.	54, 55
Zona condroblástica	PCNA y ALP	Ratas Lewis con déficit de GH y controles, de ambos sexos	La GH incrementa la actividad mitótica y reduce la maduración y mineralización de las células y de la matriz del cartílago <i>in vivo</i> .	29
	IGF-I	*Ratas Wistar (no específica sexo) **Ratones ICR ♂ y ♀ ***Ratas ♂ Sprague-Dawley	Su expresión es estimulada por el aumento de testosterona y estradiol (según género) en la pubertad y es dependiente de la dosis.	*43 **44 ***45
	ARNm IGF-I	Ratas ♂ Sprague-Dawley	Fue más abundante que el ARNm-de FGF-2 en crecimiento normal.	45
	ARNm FGF-2	Ratas ♂ Sprague-Dawley	Su máxima expresión fue a los 31 días junto con ARNm IGF-I.	45
	IGF-1R	Ratones ICR ♂ y ♀	Es necesario para la actividad biológica del IGF-I.	44
	FGFR-1	Ratas ♂ Sprague-Dawley	Principalmente en la porción superior de la zona.	45
	FGFR-2	Ratas ♂ Sprague-Dawley	Principalmente en la porción superior de la zona.	45
	FGFR-3	Ratas ♂ Sprague-Dawley	Principalmente en la porción superior de la zona.	45

Continúa



Zona cartilago condilar	Factor molecular	Modelo	Observaciones	Ref.
Zona condroblástica	Sox9	Ratas ♀ Sprague-Dawley	En ratas sin adelantamiento, su pico fue en el día 44 principalmente en la zona posterior del cóndilo.	57
	PCNA, ARNm de IGF-I e IGF-II	Ratas Wistar ♂	Se expresaron en adelantamiento mandibular, principalmente en las regiones anterior y posterior, pero no en la región media, coincidiendo estas regiones con la inserción del LPM y la TME.	60
	IGFBP-6	Ratas Wistar ♂	Se expresaron con mayor intensidad en la zona posterior cerca de la zona bilaminar en el grupo control y más en el experimental (con dispositivo de adelantamiento).	61
	IGFBP-3	Ratas Wistar ♂	Presentó un pico de expresión a los 50 días en los dos grupos (con dispositivo de adelantamiento).	61
	IGFBP-5	Ratas Wistar ♂	La expresión fue mayor en el grupo control (con dispositivo de adelantamiento).	61
Zona hipertrófica	FGF-8	Ratas ♀ Sprague-Dawley	La expresión máxima fue a los 14 días de uso de dispositivo de adelantamiento mandibular.	57
	VEGF	Ratas ♀ Sprague-Dawley	Se expresó en las células más superiores de la zona.	47
	Sox9	Ratas ♀ Sprague-Dawley	Su pico fue en el día 40. Aumento en la región posterior con un dispositivo de adelantamiento, en comparación con el control.	47, 62

GH: hormona del crecimiento. FGF-2: factor de crecimiento derivado de fibroblastos tipo 2. FGF-8: factor de crecimiento derivado de fibroblastos tipo 8. FGFR-1: receptor 1 para el factor de crecimiento fibroblástico. FGFR-2: receptor 2 para el factor de crecimiento fibroblástico. FGFR-3: receptor para el factor de crecimiento fibroblástico tipo 3. IGFBP-3: proteína 3 de unión a IGF. IGFBP-4: proteína 4 de unión a IGF. IGFBP-5: proteína 5 de unión a IGF. IGFBP-6: proteína 6 de unión a IGF. IGF-I: factor de crecimiento insulinoide tipo I. mARN IGF-I: ARN mensajero del factor de crecimiento insulinoide. mARN FGF-II: ARN del factor de crecimiento fibroblástico tipo II. IGF-IR: receptor para el factor de crecimiento insulinoide tipo I. Sox9: factor de transcripción sox9; PCNA: antígeno nuclear de proliferación celular. ALP: fosfatasa alcalina. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. Ref: referencia

Se ha demostrado la presencia de VEGF y Sox9 en el cóndilo mandibular de ratas en crecimiento (47). No obstante, no se ha evaluado el papel del LPM en la modulación del efecto del VEGF sobre el CCM. Cabe preguntarse si los aparatos de adelantamiento o retroceso mandibular pueden producir el mismo efecto que el ejercicio prolongado de baja intensidad y dar como resultado una secreción de VEGF y otros factores de crecimiento por parte del LPM y, por consiguiente, elevar la tasa de angiogénesis en la zona condilar.

Debido a que se han descrito diferencias en el tamaño y la producción de la matriz extracelular de los condrocitos del cóndilo depen-

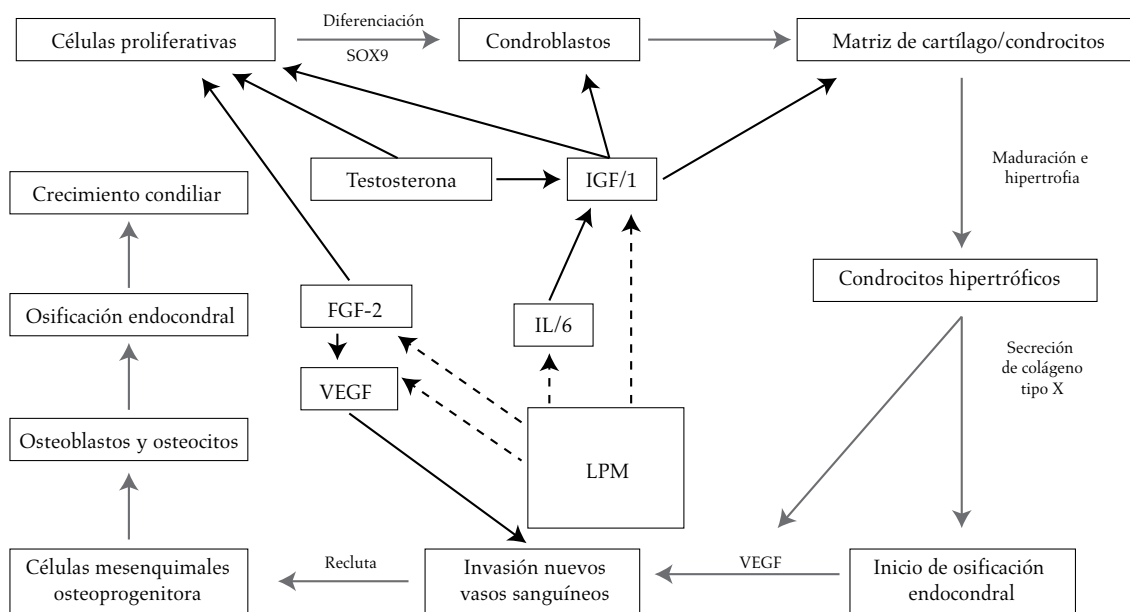
diendo de la zona donde se encuentren, surge la pregunta: ¿Es diferente la influencia del LPM en los condrocitos de las diferentes porciones del cóndilo? (51). En este punto es importante recordar que varios autores demostraron que en el LPM existen diferencias en la función según la región estudiada (11).

Las anteriores evidencias abren la posibilidad de que el crecimiento del CCM sea modulado por una cascada de eventos que se inicia con la producción de IL-6 o de otros factores de crecimiento, en el LPM e incluso en otros músculos vecinos a la ATM. El establecimiento de una relación causal entre la IL-6 y los factores de crecimiento descritos arriba y el crecimiento

condilar implica que, bajo condiciones normales o condiciones en las cuales se utilizan aparatos de ortopedia funcional que modulan el crecimiento del CCM, se debe demostrar la activación del LPM y la producción de estos. En la literatura no se encuentran trabajos abordando

directamente y en forma integral esta secuencia de eventos (figura 1); sin embargo, hay varios investigadores que están estudiando algunos de los factores que hemos mencionado en relación con el crecimiento del CCM.

Figura 1. Hipótesis propuesta para explicar el componente humoral del papel del músculo pterigoideo lateral (LPM) en el crecimiento del cartilago condilar mandibular (CCM)



Los recuadros unidos por flechas grises indican la secuencia de la maduración del cartilago según Rabie y otros autores (modificado de la referencia 62). Los recuadros unidos por flechas negras integran la información disponible que podría explicar el componente humoral del papel del LPM en el crecimiento del CCM. Las líneas punteadas ilustran eventos no demostrados directamente para el caso del LPM, pero sí para otros músculos sometidos a diferentes condiciones. A pesar de la evidencia actual aún no hay consenso general sobre el papel de la contracción del LPM en los casos de adelantamiento mandibular como mediador de la producción de factores de crecimiento por parte de este músculo.

Charlier y Petrovic encontraron que, ante un aparato de adelantamiento mandibular, el disco articular fue más grueso, la zona articular era de mayor tamaño y sus células fueron más redondas, la zona precondroblástica y condroblástica eran más grandes. Concluyeron que la hiperpropulsión posibilitaba el crecimiento condilar por estímulo directo a la zona de células precondroblásticas (52). Posteriormente, Stutzmann y Petrovic confirmaron que el uso

de un dispositivo de adelantamiento mandibular producía un alargamiento en la longitud total mandibular (32). McNamara y Carlson encontraron que si se ponía un dispositivo de adelantamiento mandibular en monos Rhesus se presentaba una hipertrofia de las capas precondroblástica y condroblástica, principalmente en la región posterior (53).

Fuentes y otros autores demostraron que el crecimiento es regulado principalmente por

estímulos funcionales y no genéticos (54). La expresión de los genes para IGF-I, FGF-2 y varios de sus receptores era diferente en los casos de adelantamiento y retroceso mandibular (55). Recientemente se reportó la expresión de FGF8, un factor de crecimiento involucrado en el desarrollo embrionario de la unión miotendinosa, en cóndilos de ratas, pero no se ha demostrado su secreción por parte del músculo esquelético (56, 57) (tabla 2).

En monos Rhesus se encontró un aumento de la longitud mandibular con un aparato de propulsión mandibular; no obstante, no se hizo referencia al papel del LPM en el cambio observado (58). Aunque con los aparatos de adelantamiento mandibular se reportó aumento de la actividad electromiográfica en el SHLP, aún existe discusión sobre la validez de estos resultados (4, 59). Utilizando un dispositivo de adelantamiento mandibular en ratas, Hajjar y otros autores encontraron que la expresión de varios marcadores moleculares coincidió con las zonas de inserción del LPM y la TMF (60) (tabla 2). Si bien esta investigación sugiere un papel importante del LPM y la TMF en la modulación del crecimiento mandibular, no clarifica una relación causal directa entre las estructuras y la expresión de los tres factores estudiados. La eficacia de los IGF en el ámbito celular está modulada por las proteínas de unión al IGF (IGFBP), proteínas homólogas de las cuales se han descrito desde IGFBP-1 hasta IGFBP-6. Las observaciones de Hajjar y otros autores sobre IGFBP se resumen en la tabla 2 (61). Utilizando ratas con un dispositivo de adelantamiento, Rabie y otros autores observaron cambios en la expresión de Sox9 (62) (tabla 2). En este caso, mientras la zona de inserción e influencia directa del LPM es la región anterior del cóndilo, los cambios moleculares se observaron en la región posterior. Ninguno de los trabajos revisados evaluó el efecto de la resec-

ción del LPM sobre dichos fenómenos moleculares en las diferentes regiones condilares bajo condiciones normales y de adelantamiento.

Hasta ahora se ha abordado y analizado la información experimental disponible sobre el hecho de que varios factores de crecimiento y de transcripción afectan el crecimiento condilar y que en el CCM hay receptores para dichos factores de crecimiento. Las evidencias demuestran que el tejido muscular funciona como un órgano secretor de estos factores de crecimiento, pero que, en todos los casos, para su producción y secreción se requiere la activación constante del músculo (figura 1). Así, la relación LPM-CCM involucraría la activación del LPM en condiciones que modularían el crecimiento condilar. Lo anterior se enmarcaría como el posible efecto mecánico del LPM sobre el CCM. En el manejo clínico, la situación clásica bajo la cual se modula el crecimiento condilar es el uso de aparatos de ortopedia funcional mandibular. Sin embargo, no hay consenso sobre si el LPM se activa o no —y en qué grado— durante el uso de estos aparatos.

La actividad electromiográfica del SHLP y el IHLP disminuyó significativamente luego de tres semanas en casos de adelantamiento mandibular (4). Algunos trabajos han sugerido que hay activación del SHLP en los casos de adelantamiento, pero han sido cuestionados porque no demostraron la correcta ubicación de los electrodos en el LPM (31, 59, 63). En hombres se encontró que el reflejo de estiramiento del SHLP se activaba después de provocar una retroposición condilar, aunque iba disminuyendo con el aumento del espacio interoclusal. No se encontró reflejo en la IHLP cuando se presentaba la misma retroposición mandibular (64).

### *Conclusiones*

Los trabajos de Petrovic sugieren dos componentes interrelacionados según los cuales

el LPM modifica el desarrollo del CCM: 1) el humoral, se refiere a la acción de diferentes factores de crecimiento sobre el CCM. El modelo no estableció de dónde provenían dichos factores ni su función. Se ha demostrado que en el CCM hay receptores para varios factores de crecimiento, pero no se han establecido relaciones entre estos y el LPM. Ya que el músculo esquelético puede producir y liberar compuestos como IL-6, IGF-I, IGF-II, FGF-2 y VEGF, se sugiere que el LPM podría regular el desarrollo del CCM por vía paracrina o endocrina mediada por estos factores moleculares. Se sabe que la presencia de algunos de ellos induce la producción de otros, la producción de hormonas o la producción de factores de transcripción relacionados con el crecimiento del CCM. Para que un músculo produzca estos factores se requiere su activación contráctil y, aunque diversos trabajos han propuesto la activación del LPM durante el uso de aparatos

de ortopedia funcional, persiste el debate al respecto debido a limitaciones técnicas en algunos de ellos. Se aconseja la evaluación de esta hipótesis mediante técnicas de Biología Molecular y Celular modernas, llevando a cabo experimentos en los cuales se estudie el papel del LPM en los cambios de la expresión de los factores de crecimiento y sus receptores en el CCM bajo condiciones control, en ausencia anatómica o funcional de uno o los dos fascículos del LPM y bajo condiciones de adelantamiento y retroceso mandibular. 2) El mecánico, el cual sostiene que la actividad contráctil del LPM regula otras estructuras como la TMF y esta a su vez regula el crecimiento del CCM. Se propone la evaluación de los cambios de presión intraarticular en condiciones control y con resección del LPM y evaluación del flujo sanguíneo intraarticular con técnicas imaginológicas, bajo las mismas condiciones experimentales sugeridas en el caso del componente humoral.

### *Agradecimientos*

A la doctora Hilda Norha Jaramillo, por la revisión crítica del texto.

### *Descargos de responsabilidad*

Los autores no declaran conflictos de interés. El financiamiento provino de la Universidad de Antioquia.

### *Bibliografía*

1. Moss M, Rankow R. The role of the functional matrix in mandibular growth. *Angle Orthod* 1968; 38 (2): 95-103.
2. Petrovic A, Stutzmann J, Oudet C. Procesos de control en el crecimiento postnatal del cartílago condilar de la mandíbula. *Rev Iberoamer de Ortod* 1986; 6 (1): 11-58.
3. Ahlgren J. The neurophysiologic principles of the Andresen method of functional jaw orthopedics. A critical analysis and new hypothesis. *Swed Dent J* 1970; 63 (1): 1-9.
4. Sessle B, Woodside D, Bourque P, Gurza S, Powell G, Voudouris J et al. Effect of functional appliances on jaw muscle activity. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1990; 98 (3): 222-30.
5. Hinton R, Carlson D. Regulation of growth in mandibular condilar cartilage. *Semin Orthod* 2005; 11 (4): 209-18.
6. Petrovic A, Stutzmann J. Metodología experimental y resultados de los estudios aplicados sobre el crecimiento craneofacial. En: Graber T, Rakosi T, Petrovic A. *Ortopedia dentofacial con aparatos funcionales*. 2nd ed. Madrid: Harcourt Brace; 1998. p. 13-63.

7. Akar GC, Govsa F, Ozgur Z. Examination of the heads of the lateral pterygoid muscle on the temporomandibular joint. *J Craniofac Surg* 2009; 20 (1): 219-23.
8. Miller A. Craniomandibular muscles: their role in function and form. San Francisco: CRC Press; 2000.
9. Manns A, Díaz G. Sistema estomatognático. Santiago: Sociedad Gráfica Almagro Ltda, Facultad de Odontología Universidad de Chile; 1998.
10. Sakul B, Gözil R, Calgüner E, Tacal T, Tunc E, Babadag M. Real function of superior head of lateral pterygoid muscle by magnetic resonance imaging. *T Klin J Dental Sci* 2000; 6 (1): 73-8.
11. Bhutada M, Phanachet I, Whittle T, Wanigaratne K, Peck C, Murray G. Threshold properties of single motor units in superior head of human lateral pterygoid muscle. *Arch Oral Biol* 2007; 52 (6): 552-61.
12. Hannam A, McMillan A. Internal organization on the human jaw muscles. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5 (1): 55-89.
13. Baume L. Ontogenesis of the human temporomandibular joint: 1. Development of the condyles. *J Dent Res* 1962; 41 (6): 1327-39.
14. Baume L, Holz J. Ontogenesis of the human temporomandibular joint: 2. Development of the temporal components. *J Dent Res* 1970; 49 (4): 864-75.
15. Ögütchen-Toller M, Keskin M. Computerized 3-dimensional study of the embrologic development of the human masticatory muscles and temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58 (12): 1381-6.
16. Altruda Filho L, Alves N. Insertion of the superior head of the lateral pterigoid muscle in the human fetuses. *Int J Morphol* 2006; 24 (4): 643-9.
17. Korfage J, Van Eijden T. Myosin isoform composition of the human medial and lateral pterygoid muscles. *J Dent Res* 2000; 79 (8): 1618-25.
18. Monemi M, Liu J, Thornell L, Eriksson P. Myosin heavy chain composition of the human lateral pterygoid and digastrics muscles in young adults and elderly. *J Muscle Res Cell Motil* 2000; 21 (4): 303-12.
19. Easton J, Carlson D. Adaptation of the lateral pterygoid and superficial masseter muscles to mandibular protrusion in the rat. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1990; 97 (2): 149-58.
20. Mc Horris W. The condyle-disc dilemma. *J Gnathol* 1984; 3 (1): 3-16.
21. Siessere S, Vitti M, Sousa L, Semprini M, Regalo C. Bilaminar zone: anatomical aspects, irrigation, and innervation. *Braz J Morphol Sci* 2004; 21 (4): 217-20.
22. Hussain A, Binahmed A, Karim A, Sándor G. Relationship of the maxillary artery and lateral pterygoid muscle in a caucasian sample. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105 (1): 32-6.
23. Balcioglu H, Kilic C, Varol A, Ozan H, Kocabiyik N, Yildirim M. A morphometric study of the maxillary artery and lingula in relation to mandibular ramus osteotomies and TMJ surgery. *Eur J Dent* 2010; 4 (2): 166-9.
24. Shen G, Darendeliler M. The adaptative remodeling of condilar cartilage-A transition from chondrogenesis to osteogenesis. *J Dent Res* 2005; 84 (7): 691-9.
25. Ramirez-Yañez G. Cartilagem condilar da mandíbula: uma revisão. *Ortop Rev Int Ortop Func* 2004; 1 (1): 85-94.
26. Von Den Hoff J, Delatte M. Interplay of mechanical loading and growth factors in the mandibular condyle. *Arch Oral Biol* 2008; 53 (8): 709-15.
27. Mao J, Nah H. Growth and development: Hereditary and mechanical modulations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004; 125 (6): 676-89.
28. Ramirez-Yañez G, Young W, Daley T, Waters M. Influence of growth hormone on the mandibular condylar cartilage of rats. *Arch Oral Biol* 2004; 49 (7): 585-90.

29. Wang L, Detamore M. Effects of growth factors and glucosamine on porcine mandibular condilar cartilage cells and hyaline cartilage cells for tissue engineering applications. *Arch Oral Biol* 2009; 54 (1): 1-5.
30. Petrovic A, Stutzmann J. Further investigations into the functioning of the peripheral "comparator" of the servosystem (respective positions of the upper and lower dental arches) in the control of the condilar cartilage growth rate and of the lengthening of the jaw. En: *The biology of occlusal development*. McNamara, Jr (ed.). Ann Arbor: The University of Michigan; 1977. p. 255-91.
31. Stutzmann J, Petrovic A, George M. Effects du rétropulseur actif sur la croissance de la mandible du jeune rat. Role du muscle pterygoïdien latéral et du frein élastique menisco-temporal sur la vitesse et la direction de la croissance condylienne. *Orthod Fr* 1976; 47 (1): 1-14.
32. Stutzmann J, Petrovic A. Role of the lateral pterygoid muscle and meniscotemporomandibular frenum in spontaneous growth of the mandible and in growth stimulated by the postural hyperpropulsor. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1990; 97 (5): 381-92.
33. Isacson G, Carlson D, McNamara J, Isberg A. Effect of the maxillomandibular fixation on condilar growth in juvenile *Macaca mulatta*: a cephalometric and histologic study. *Scand J Dent Res* 1993; 101 (2): 103-9.
34. Tewson D, Heath J, Meikle M. Biochemical and autoradiographical evidence that anterior mandibular displacement in the young growing rat does not stimulate cell proliferation or matrix formation at the mandibular condyle. *Arch Oral Biol* 1988; 33 (2): 99-107.
35. Whetten L, Johnston L. The control of condylar growth: An experimental evaluation of the role of the lateral pterygoid muscle. *Am J Orthod* 1985; 88 (3): 181-90.
36. Matsuyuki T, Kitahara T, Nakashima A. Developmental changes in craniofacial morphology in subjects with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Orthod* 2006; 28 (1): 42-50.
37. Belluardo N, Westerblad H, Mudó G, Casabona A, Bruton J, Caniglia G et al. Neuromuscular junction disassembly and muscle fatigue in mice lacking neurotrophin-4. *Mol Cell Neurosci* 2001; 18 (1): 56-67.
38. Steensberg A, Keller C, Starkie R, Osada T, Febbraio M, Pedersen B. IL-6 and TNF- expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrin Metab* 2002; 283 (6): E1272-8.
39. Hamrick M, McNeil P, Patterson S. Role of muscle-derived growth factors in bone formation. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010; 10 (1): 64-70.
40. Pedersen B, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol* 2001; 536 (2): 329-37.
41. Franchimont N, Gangji V, Durant D, Canalis E. Interleukin-6 with its soluble receptor enhances the expression of insulin-like growth factor-I in osteoblasts. *Endocrinology* 1997; 138 (12): 5248-55.
42. Wang L, Detamore M. Effects of growth factors and glucosamine on porcine mandibular condilar cartilage cells and hyaline cartilage cells for tissue engineering applications. *Arch Oral Biol* 2009; 54 (1): 1-5.
43. Delatte M, Von den Hoff J, Maltha J, Kuijpers-Jagtman A. Growth stimulation of mandibular condyles and femoral heads of newborn rats by IGF-I. *Arch Oral Biol* 2004; 49 (3): 165-75.
44. Maor G, Segev Y, Phillip M. Testosterone stimulates insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I-receptor gene expression in the mandibular condyle-a model of endochondral ossification. *Endocrinology* 1999; 140 (4): 1901-10.
45. Fuentes M, Opperman L, Bellinger L, Carlson D, Hinton R. Regulation of cell proliferation in rat mandibular condylar cartilage in explant culture by insulin-like growth factor-1 and fibroblast growth factor-2. *Arch Oral Biol* 2002; 47 (9): 643-54.
46. Healy C, Uwanogho D, Sharpe P. Regulation and role of Sox9 in cartilage formation. *Dev Dyn* 1999; 215 (1): 69-78.

47. Rabie A, Hägg U. Factors regulating mandibular condylar growth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002; 122 (4): 401-9.
48. Hang J, Kong L, Gu J, Adair T. VEGF gene expression is upregulated in electrically stimulated rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1995; 269 (5 Pt 2): H1827-31.
49. Hiscock N, Fischer C, Pilegaard H, Pedersen B. Vascular endothelial growth factor mRNA expression and arteriovenous balance in response to prolonged, submaximal exercise in humans. *Am J Physiol* 2003; 285 (4): H1759-63.
50. Prior B, Yang H, Terjung R. What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* 2004; 97 (3): 1119-28.
51. Bosshardt-Luehrs C, Luder H. Cartilage matrix production and chondrocyte enlargement as contributors to mandibular condylar growth in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991; 100 (4): 362-9.
52. Charlier J, Petrovic A. Effects of mandibular hyperpropulsion on the prechondroblastic zone of young rat condyle. *Am J Orthodontics* 1969; 55 (1): 71-4.
53. McNamara J, Carlson D. Quantitative analysis of temporomandibular joint adaptations to protrusive function. *Am J Orthod* 1979; 76 (6): 593-611.
54. Fuentes M, Opperman L, Buschang P, Bellinger L, Carlson D, Hinton R. Lateral functional shift of the mandible: part I. Effects on condylar cartilage thickness and proliferation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003; 123(2):153-9.
55. Fuentes M, Opperman L, Buschang P, Bellinger L, Carlson D, Hinton R. Lateral functional shift of the mandible: part II. Effects on gene expression in condylar cartilage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003; 123 (2): 160-6.
56. Eloy-Trinquet S, Wang H, Edom-Vovard F, Duprez D. Fgf signaling components are associated with muscles and tendons during limb development. *Dev Dyn* 2009; 238 (5): 1195-206.
57. Owtad P, Potres Z, Shen G, Petocz P, Darendeliler M. A histochemical study on condilar cartilage and glenoid fossa during mandibular advancement. *Angle Ortod* 2011; 81 (2): 270-6.
58. McNamara J, Bryan F. Long-term mandibular adaptations to protrusive function: An experimental study in *Macaca mulatta*. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1987; 92 (2): 98-108.
59. McNamara J. Neuromuscular and skeletal adaptations to altered function in the orofacial region. *Am J Orthod* 1973; 64 (6): 578-606.
60. Hajjar D, Santos M, Kimura E. Propulsive appliance stimulates the synthesis of insulin-like growth factors I and II in the mandibular condylar cartilage of young rats. *Arch Oral Biol* 2003; 48 (8): 635-42.
61. Hajjar D, Santos M, Kimura E. Mandibular repositioning modulates IGFBP-3, -4, -5 and -6 expression in the mandibular condylar cartilage of young rats. *Biorheology* 2006; 43 (3-4): 311-21.
62. Rabie A, She T, Hägg U. Functional appliance therapy accelerates and enhances condylar growth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003; 123 (1): 40-8.
63. Yamin-Lacouture C, Woodside D, Sectakof P, Sessle B. The action of three types of functional appliances on the activity of the masticatory muscles. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1997; 112 (5): 560-72.
64. Hiraba K, Hibino K, Hiranuma K, Negoro T. EMG activities of two heads of the human lateral pterygoid muscle in relation to mandibular condyle movement and biting force. *J Neurophysiol* 2000; 83 (4): 2120-37.