

Aus der Abteilung für funktionelle Bildgebung
(Leiter: Prof. Dr. med. Martin Lotze),
des Instituts für diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Hosten)
und
der Abteilung für Digitale Zahnmedizin – Okklusions- und Kaufunktionstherapie
(Leiter: Prof. Dr. med. dent. Bernd Kordaß)
Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
(geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. dent. Karl-Friedrich Krey)

der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Die Effekte von Unterkieferschienen auf Schmerzwahrnehmung, Kieferbewegungen und
auf die zerebrale Repräsentation bei okklusalen Bewegungen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der Universitätsmedizin
der Universität
Greifswald

2021

vorgelegt von: Marius Philipp Ernst

geb. am 18.05.1990

in Freiburg im Breisgau

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Martin Lotze

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. dent. Alfons Hugger

Ort, Raum: Zoom Videokonferenz, Meeting-ID: 693 9547 3337

Tag der Disputation: 03.02.2022

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG	6
2. METHODEN.....	10
2.1 PROBANDEN UND KLINISCHE TESTS.....	10
2.2 INTERVENTION	11
2.3 MESSUNGEN DER KIEFERGELENKSMUSKULATUR.....	12
2.4 KINEMATOGRAPHISCHE MESSUNGEN	14
2.5 MESSINTERVALLE	14
2.6 GRUNDLAGEN MRT UND FMRT	17
2.7 FMRT PARADIGMEN.....	18
2.8 FMRT SCAN.....	19
2.9 DATENREDUZIERUNG.....	19
2.10 STATISTISCHE ANALYSE	20
3. ERGEBNISSE	23
3.1 BEWERTUNG SCHMERZEN, KINEMATOGRAPHIE, EMG, PERFORMANCE.....	23
3.2 FMRT DATEN UND KORRELATIONEN	23
4. DISKUSSION	25
4.1 AKTIVIERUNG VON SOMATOSENSORISCHEM KORTEX, INSELREGION UND DIE ANTIZIPATION VON SCHMERZ.....	26
4.2 SENSOMOTORISCHE AKTIVERUNG BEI SCHIENENNUTZUNG	28
4.3 EMG UND KINEMATOGRAPHIE	30
4.4 LIMITATIONEN.....	31
4.5 SCHLUSSFOLGERUNG	32
5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	33
6. LITERATURVERZEICHNIS	34
7. ANHANG	37
7.1 ERKLÄRUNG ZUM EINGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT	37
7.2 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	38
7.3 DANKSAGUNG	39
8. PUBLIKATION	40

Abkürzungsverzeichnis

AAL	Automated Anatomical Labelling
ANOVA	Analysis of Variance
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CAD	Computer Aided Design
CAM	Computer Aided Manufacturing
CMD	Cranio-mandibular Dysfunction
DGFDT	Deutsche Gesellschaft für Funktionsdiagnostik- und Therapie
DIR	Dynamic Intraoral Registration
EMG	Electromyography
EPI	Echo Planar Images
FOV	Field of View
FWE	Family Wise Error
FWHM	Full Width Half Maximum
fMRT	Functional Magnetic Resonance Tomography
HZ	Hertz
IP	Interkuspitationsposition
JMA	Jaw Motion Analyzer
M1	Primary Motor Cortex
M2	Secondary Motor Cortex
MAP	Myoarthropathy of the masticatory system
MATLAB	Matrix Laboratory
MFIQ	Mandibular Function Impairment Questionnaire
MNI	Montreal Neurological Institute

MVC	Maximal Voluntary Teeth Clenching
μV	Microvolt
N	Newton
NSAID	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
POST1	First Follow-Up of Therapy
POST2	End of Therapy
PRE	Start of Therapy
RCP	Retral Condyle Positioning
RDC/TMD	Research Diagnostic Criteria of Temporomandibular Disorders
ROI	Region of Interest
S1	Primary Somatosensory Cortex
S2	Secondary Somatosensory Cortex
SMA	Supplementary Motor Area
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
TE	Echo Time
TMD	Temporomandibular Disorders
TR	Repetition Time
VAS	Visual Analogue Scale

1. Einleitung

Patienten, die unter Symptomen wie Kiefergelenks- oder Kaumuskel Schmerzen, verminderter Mundöffnung, Kopfschmerzen und Kiefergelenksknacken leiden, haben eine hohe Wahrscheinlichkeit an einer kranio-mandibulären Dysfunktion (CMD) zu leiden. Die CMD wird von einer Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Funktionsdiagnostik und -therapie (DGFDT) als eine Erkrankungsform des stomatognathen Systems gewertet, die die Kaumuskulatur, die Kiefergelenke und die Okklusion betreffen kann und sowohl Schmerzen als auch Dysfunktionen einschließt [1]. Als Unterform der CMD beschreiben die Autoren der Arbeitsgruppe die Myoarthropathie des Kausystems (MAP). Hierbei werden nur die Veränderungen der Kaumuskulatur und Kiefergelenke betrachtet, die Okklusion ist dabei ausgeschlossen. Im englischen Sprachraum wird für die MAP das Synonym "Temporomandibular Disorders" (TMD) verwendet [1]. Vor allem orofaziale Schmerzen sind ein häufiges Symptom der CMD [2] und hierunter ist insbesondere die myofasziale Schmerzform vertreten [3]. Schmerzen im Mund-Kieferbereich sind aber auch assoziiert mit mechanischen Einschränkungen des Kausystems, zum Beispiel Bruxismus, Kiefergelenksknacken, Gesichtstraumata oder dem Verzehr von harten Speisen [2,4]. Zudem wurde eine starke Verbindung zwischen CMD und psychologischen Symptomen, wie Depressionen, Somatisierungsstörungen und negativem Stress festgestellt [2,4,5]. Von Dworkin et al. wurde die kranio-mandibuläre Dysfunktion als ein chronisch wiederkehrendes Schmerzsyndrom bezeichnet, welches die Komplexität dieser Erkrankung beschreibt. In einer großen longitudinalen Kohortenstudie wurde eine Prävalenz der CMD, in Abhängigkeit der Altersgruppe, von 3,2% bis 17,6% beschrieben [6]. Die höchste Inzidenz der CMD war hier bei den Patienten um das 20. Lebensjahr [6], wobei in einer anderen Studien der Höchststand zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr erreicht wurde [7]. Bei Kindern und Senioren wurden insgesamt niedrigere Fallzahlen festgestellt [2,6]. Obwohl die Erkrankung in der Bevölkerung

weit verbreitet ist und in allen Altersgruppen auftritt, ist bisher wenig über die Ätiologie der Erkrankung bekannt [2,3]. Aktuell geht man von einer multifaktoriellen Krankheitsentstehung aus [3]. Nach Schindler und Türp müssen jedoch mehrere Faktoren zusammenwirken, damit eine schmerzhafte Funktionsstörung ausgelöst wird. Es kann beispielsweise durch Veränderungen in der Kaumuskulatur, nach Verletzungen, operativen Eingriffen am Kiefergelenk, durch nächtliches Zähneknirschen, aber auch durch psychosozialen Stress zu den oben genannten Symptomen kommen [8]. Darüber hinaus gibt es diverse Risikofaktoren, die das Auftreten einer CMD wahrscheinlicher machen. Schon in der Kindheit sind das weibliche Geschlecht, somatische und psychologische Symptome mit einer späteren Ausbildung einer CMD assoziiert [9]. Bei Erwachsenen konnte als Prädiktor ebenfalls das weibliche Geschlecht, sowie eine CMD-Symptomatik in der Adoleszenz festgestellt werden [6]. Dies spiegeln die Ergebnisse einiger Studien wider, in denen Frauen insgesamt doppelt so häufig von CMD betroffen sind als Männer [6,7]. Dieser Geschlechterunterschied wird noch deutlicher, wenn man die Schwere der Symptomatik betrachtet. Je stärker Patienten betroffen sind, desto höher ist der Frauenanteil [2]. Darüber hinaus haben mehr Frauen den Wunsch nach einer Therapie [2].

Die international verwendete Einteilung myofaszialer Schmerzen ist die Klassifikation der Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) [8]. Seit Einführung der Klassifikation im Jahr 1992 wird sie regelmäßig aktualisiert. In den aktuellen Diagnosekriterien wird der Schmerz in verschiedene Kategorien wie beispielsweise myofazialer Schmerz, Arthralgien oder Kopfschmerz unterteilt [10,11].

Zurzeit gibt es viele verschiedene Behandlungsansätze zur Therapie der CMD. Diese reichen von einer oralen Schienentherapie, zu denen auch die Stabilisierungsschienen gehören, über Nichtokklusionsschienen, Physiotherapie, Biofeedback, unterschiedliche medikamentöse Therapien, bis hin zu chirurgischen Eingriffen [12,13]. Ein häufig verwendetes Verfahren stellt die Behandlung mittels Stabilisierungsschienen dar. Von einigen Autoren wird die

Michigan Schiene, eine im Oberkiefer eingesetzte Stabilisationseinheit, als Goldstandard angesehen, da sie das beste Nutzen-Risiko-Profil aufweist. [8,14]. Eine Therapie mit solch einer Schiene zeigt nicht nur einen Effekt auf die Schmerzreduktion und Schmerzintensität bei CMD Patienten, sondern verbessert auch die Mundöffnung und die maximale Aufbisskraft [15,16]. Allerdings - so wird vermutet - haben Stabilisierungsschienen einen eher kurzfristigen Effekt und andere Behandlungsansätze könnten bei längerfristiger Anwendung ähnliche Ergebnisse erzielen [16]. Kürzlich wurden funktionelle Unterkieferschienen für die effektive Therapie von CMD Patienten vorgeschlagen [17]. Bisher gibt es jedoch wenige Studien, die die Effekte einer mandibulären Schienentherapie untersuchen.

In unserer Studie haben wir die Auswirkungen einer dreimonatigen Unterkieferschientherapie bei CMD Patienten auf Schmerzintensität, Elektromyographie-Werte der Kiefermuskulatur (Ruhewerte und Werte bei maximaler Okklusion) und kinematographische Messungen des temporomadibulären Gelenks während Okklusionsbewegungen untersucht. Die Patienten litten unter milden bis schweren CMD Symptomen. Die Schiene wurde mit dem DIR-System (Dynamic Intraoral Registration) konzipiert. Hierbei werden die Patienten intraoral vermessen, um die physiologische und damit die therapeutische Kieferposition zu detektieren [18].

Für die meisten Stabilisierungsschienen wird empfohlen, dass man sie nur nachts einsetzt [14]. In unserer Studie wurden die Patienten angehalten die DIR-Schiene so lange und so oft wie möglich zu tragen, mit Ausnahme von Nahrungsaufnahme und während der Ausführung von Zahn- und Mundhygiene. Durch die Verlängerung der Tragezeit sollen die DIR-Schienen einen stärkeren Effekt der Therapie erzielen. Denn Veränderungen der orofazialen Bewegungen, die mit Körperfunktionsstörungen und Schmerzen einhergehen, sind mit signifikantem Wandel der zerebralen Repräsentation in sensomotorischen Arealen und der Inselregion assoziiert [15,19,20].

Darüber hinaus konnte in Studien mit gesunden Probanden gezeigt werden, dass relevante Veränderungen der zerebralen Aktivität auftreten, wenn man den Aufbiss oder die okklusalen Bewegungen zum Beispiel mit eingesetzter Aufbissschiene variiert [21,22].

Neben den Parametern Schmerz, EMG und Kinematographie, haben wir einen weiteren Fokus auf die zerebralen Veränderungen gelegt, die durch Aufbissbewegungen, sowohl mit als auch ohne eingesetzte Schiene, entstehen. Zusätzlich wollten wir wissen ob Korrelationen zwischen den Veränderungen der klinischen Parameter und den sich wandelnden zerebralen Aktivierungsmustern bestehen. Um dies zu ermöglichen haben wir funktionelle Magnetresonanz Tomographien (fMRT) zu drei Therapiezeitpunkten gemessen. Hierbei mussten die Patienten Okklusionsbewegungen mit und ohne eingesetzte DIR-Schiene durchführen. Die fMRT-Daten wurden in einer „Region of Interest“ (ROI)-Analyse ausgewertet, um fMRT-Effekte während der Therapieperiode zu detektieren. Nach unserer Hypothese müssten Veränderungen in Regionen entstehen, die relevant sind für die Schmerzentstehung und -verarbeitung (Inselregion, primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex (S1, S2), cingulärer Kortex) [23]. Zudem vermuteten wir, dass durch die Therapie Änderungen in den somatomotorischen Arealen, die für Kaubewegungen repräsentativ sind, entstehen. Hierzu gehören der primär motorische Kortex (M1), die supplementär motorischen Areale (SMA), der superiore parietale Kortex sowie die zerebellären Hemisphären [15,21]. Ziel dieser Studie ist es, die Auswirkungen einer dreimonatigen mandibulären DIR-Schienen-Therapie bei CMD Patienten zu untersuchen und ihren Einfluss auf Schmerzen, Kieferbewegungen und zerebraler Repräsentation von Okklusionsbewegungen zu ermitteln.

2. Methoden

2.1 Probanden und klinische Tests

Durch das Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Greifswald wurden 19 weibliche Probanden im Alter zwischen 21 und 31 Jahren (Durchschnittsalter 24.11 ± 6.79 Jahre) mit CMD rekrutiert. Die Diagnosestellung orientierte sich an den Kriterien der “Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders” (RDC) [10]. Es wurden nur Frauen eingeschlossen, da Frauen 2.1-mal häufiger von CMD betroffen sind als Männer [6] und wir zusätzliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern ausschließen wollten. 6 Patienten mussten von den Gruppenanalysen ausgeschlossen werden aufgrund von technischen Problemen beim Abspeichern der Daten an einem der Messzeitpunkte (n=3), fehlenden Schmerztagebucheinträgen (n=1), zu starken Bewegungsartefakten während der Messungen im fMRT Scanner (n=1) und wegen fehlenden Follow-Up Untersuchungen (n=1). Die verbliebenen 13 Probandinnen waren im Durchschnitt 23.92 ± 2.62 Jahre alt. Keine der Patientinnen hatte in der Anamnese einen Hinweis auf eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung. Vor der Therapie wurden die Patientinnen mit Hilfe des „Graded Chronic Pain Status“ (GCS) und dem „Mandibular Function Impairment Questionnaire“ (MFIQ) in Schweregrade klassifiziert. Die Fragebögen wurden in ihren deutschen Versionen verwendet und erwiesen sich als zuverlässige Klassifikationssysteme. In Tabelle 1 sind die klinischen und demographischen Daten zusammenfasst.

Tabelle 1: Klinische und demographische Daten.

Proband	Alter	Ruheschmerz initial (VAS 0-100)	Bewegungsschmerz initial (VAS 0-100)	Relaxation EMG (μ v)	Rotationswinkel (Grad)	GCS	MFIQ
1	25	25	12	1.8	1.6	I	I
2	22	5	9	1.7	3.0	I	I
3	24	3	23	9.1	2.2	I	II
4	21	0	17	3.9	4.0	II	II
5	22	64	63	4.5	1.4	II	I
6	32	0	6	1.7	2.5	I	I
7	28	2	5	17.4	2.4	II	II
8	25	0	6	4.9	4.8	II	III
9	26	26	35	6.8	3.4	II	II
10	25	35	33	5.6	1.6	III	II
11	23	57	61	5.6	3.0	IV	II
12	26	7	8	3.9	1.6	III	I
13	25	22	37	6.9	2.5	I	I

2.2 Intervention

Es wurde eine individuell angepasste Unterkieferschiene vom DIR-Typ erstellt. Das praktische Vorgehen wird ausführlich bei Linsen et al. 2012 und 2013 beschrieben [18,24]. Dafür wurden bei den Probandinnen bei Erstvorstellung Abformungen von Ober- und Unterkiefer genommen. Von diesen Abformungen wurden im Fundamentallabor in Essen (Society for Functional Diagnostics DIR System Essen, Germany) Schablonen von Ober- und Unterkiefer angefertigt. Der Oberkieferpart enthält einen zum Zahnbogen hin mittigen Stützstift, der vertikal angepasst werden kann. In der Unterkieferschablone befindet sich eine in der Kauebene ausgerichtete Schreibplatte mit einem drucksensiblen elektronischen Sensor, über welchen Bewegungen des Unterkiefers mit dem Stützstift entlang der Schreibplatte einschließlich der Aufbissstärke gemessen werden konnten. Die Patientinnen sollten mit eingesetzten Ober- und Unterkieferschablonen unter visuellem und manuellem Feedback ein Pfeilwinkelregistrarat (gothic arch) durchführen, aus welchem eine Kieferrelation in einer retralen Kondylenposition (RCP) ermittelt wurde. Die mandibulären Bewegungen wurden mit

einer definierten Kraft von 10-30 N ausgeführt und dabei aufgezeichnet [18,24]. Der Punkt auf der Schreibplatte, der die Kieferrelation in RCP repräsentierte, wurde in besonderer Weise mit einer Methode korrigiert, die speziell für das DIR-System eingesetzt wird. Mit einem Maßband, das vom Fundamentallabor zur Verfügung gestellt wurde, konnte der Kopfumfang bestimmt werden. Anhand dieses Wertes wurde der RCP-Punkt auf der Schreibplatte geringgradig protrusiver eingestellt und festgelegt. An diesem Punkt wurde eine Arretierung geschaffen, um die Position intraoral zu fixieren und die Kieferrelation zu registrieren. Dazu wurde Greenbite Apple als Bissregistriermaterial auf die Zähne beziehungsweise zwischen die Zahnreihen appliziert. Die Modelle von Oberkiefer und Unterkiefer sowie das Bissregistrat wurden an das Fundamentallabor Arnold in Essen übermittelt. Dort wurde die DIR-Schiene hergestellt.

Die Patientinnen wurden angehalten die Schiene am Tag so lange und so oft wie möglich zu tragen. Die Ausnahmen davon waren Mahlzeiten und Zahnhygiene. Durchschnittlich ergab sich eine Tragezeit von 19 Stunden pro Tag (± 0.96 Stunden/Tag) über knapp 12 Wochen (Durchschnitt: 85.77 Tage). Es war den Patientinnen gestattet während der Therapie nichtsteroidale Schmerzmedikamente (NSAID) einzunehmen. Die Einnahme von NSAID wurde in einem Fragebogen kontrolliert. Die Einverständniserklärungen der Patientinnen wurden eingeholt und die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Greifswald stimmte der Studie zu (Registrationsnummer: IIIUV48/06a and BB47/12).

2.3 Messungen der Kiefergelenksmuskulatur

Das Elektromyogramm (EMG) wurde mit bipolaren Oberflächenelektroden beidseits am Musculus masseter gemessen. Die Elektroden (Durchmesser 14 mm; Abstand 20 mm; Noraxon Dual Electrodes, Noraxon, Scottsdale, AZ, USA) wurden auf der Longitudinalachse des Musculus masseter und die Referenzelektrode am rechten Mastoid platziert. Die EMG

Signale wurden unterschiedlich verstärkt (EMG-8 Bluetooth Measuring System for Recording Muscle Activity of Zebris Medical, Isny, Germany) und bei 1000 Hz pro Kanal ausgewählt. Für die Datenanalyse benutzten wir die WinJaw Software (Zebris Medical, Isny, Germany). Zuerst wurde die Muskelaktivität in Ruhe, in einer entspannten Position und während der Okklusion mit und ohne eingesetzte Schiene gemessen. Im nächsten Schritt sollten die Patientinnen maximal stark auf ein eingelegtes Wattepad beißen (maximal voluntary teeth clenching (MVC)). Die Signale wurden für beide Seiten gemittelt und aus der Amplitude der Muskelaktivität der Quadratmittelwert gebildet. Abbildung 1 zeigt die eingesetzte DIR-Schiene einmal konventionell am Modell und einmal die MRT taugliche Ausführung eingesetzt am Patienten.



Abbildung 1: *Links*: Konventionelle DIR-Schiene am Modell, die Schiene bedeckt nur die Molaren mit der Aufbissfläche aus Kunststoff. Eine Metallbügel verbindet beide Seiten miteinander. *Rechts*: Die MRT taugliche DIR-Schiene mit einem Kunststoffbügel, der die Aufbissflächen verbindet, hier eingesetzt bei einer Patientin.

2.4 Kinematographische Messungen

Für die kinematographischen Messungen verwendeten wir den Jaw Motion Analyser (JMA, Zebris Medical, Isny, Germany), ein auf Ultraschall basierendes Messsystem (Messfrequenz von 80 Hz). Dadurch kann die Position des Unterkiefers in Raum und Zeit in Relation zu mittelwertigen Bezugsebenen festgestellt werden. Das Vorgehen wurde bei Kordass et. al. (2012) wie folgt beschrieben [25]: Gemäß Standardmessprotokoll wurde der Unterkiefer zunächst aus der habituellen Interkuspitationsposition (IP) bis zur annähernd maximalen Mundöffnung drei Mal geöffnet und wieder geschlossen, danach drei Mal aus der IP in die maximale Protrusionsposition vor- und zurück geschoben, anschließend werden zahngeführte Seitbewegungen durchgeführt und Grenzbewegungen („Posseltdiagramme“) in der Sagittal- und in der Frontalebene aufgezeichnet. Zum Schluss folgten Kaubewegungen: zunächst freies Kauen (als Orientierungskauen), dann angewiesenes Kauen rechts und anschließend angewiesenes Kauen links (Kaugut Goldbärchen, Fa. Haribo).

Für diese Untersuchung wurden primär Aufzeichnungen der Öffnungs- und Schließbewegungen ausgewertet, und zwar primär betreffend die Koordination zwischen den Bewegungen auf der rechten und linken Gelenkseite.

Bei gesunden und entspannten Personen bewegen sich der rechte und der linke Kondylus der Mandibula beinahe symmetrisch nach vorne unten. Bei einem ungleichmäßigem Bewegungsverhalten des rechten zum linken Kondylus bleibt ein Kondylus bei der Gleitbewegung zurück, der andere läuft voraus. Infolgedessen schwingt der Unterkiefer bzw. die Interkondyldlarachse stärker zu einer Gelenkseite, was durch einen Winkel (Koordinationswinkel) in Bezug zur Ausgangsstellung angegeben werden kann (asymmetrische Rotationsschwingungen) [25]. Der maximale Winkel wurde jeweils für die einzelnen Öffnungs- und Schließbewegungen im Messprotokoll erfasst und ein Mittelwert zu

den Messzeitpunkten PRE, POST1 und POST2 gebildet. Je größer der Winkel ist, desto asymmetrischer und unkoordinierter verlaufen die Kiefergelenksbewegungen. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass ein Winkel von null Grad die perfekte physiologische Situation darstellt. Wir berechneten die Veränderungen der Asymmetrie (absolute Werte des Koordinationswinkels) über die Zeit (PRE-POST1, PRE-POST2, POST1-POST2), wobei sich positive Ergebnisse als eine Zunahme der Symmetrie und negative Ergebnisse als eine Abnahme der Symmetrie während der Therapie darstellen.

2.5 Messintervalle

Die Daten wurden zu drei Zeitpunkten in einem longitudinalen Studiendesign erhoben. Bei der PRE-Messung zu Beginn der Therapie wurde die DIR-Schiene zum ersten Mal von den Patienten eingesetzt. Die POST1-Messung fand nach etwa 2 bis 3 Wochen der Therapie, die POST2-Messung am Ende der Therapie nach 3 Monaten statt. Im Folgenden wird das Vorgehen an den unterschiedlichen Messzeitpunkten dargestellt, eine Übersicht dazu gibt Abbildung 2. PRE: Nach einer fMRT und JMA Untersuchung (Tag -6 bis 0) wurde die Schiene eingliedert und die Patienten fingen an die Schiene zu tragen (Tag 0). POST1: fMRT-Messungen nach durchschnittlich 22 ± 9 Tagen und die JMA Messung nach durchschnittlich 16 ± 8 Tagen. POST2: Die fMRT-Messungen wurden nach durchschnittlich 85 ± 4 Tagen und die JMA-Messungen nach durchschnittlich 88 ± 3 Tagen durchgeführt, wodurch die Therapie beendet wurde.

Studienübersicht:

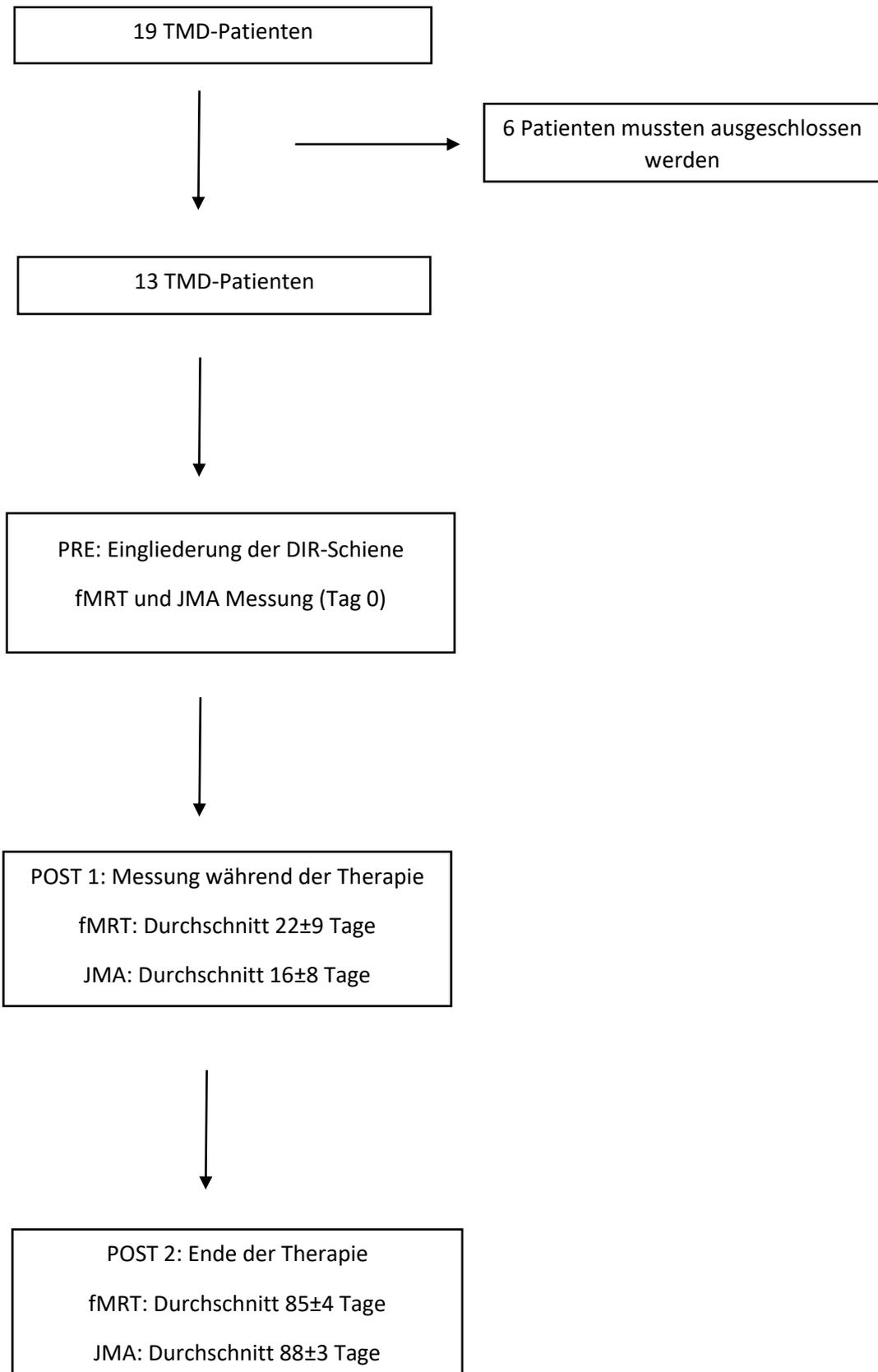


Abbildung 2: Ablauf der Studie und Übersicht der Therapiezeitpunkte

2.6 Grundlagen MRT und fMRT

Die Magnetresonanztomographie beruht auf dem Prinzip des Kernspins. Dabei wird die Eigenschaft von Wasserstoffatomen genutzt sich im magnetischen Feld in eine Richtung auszurichten. Wird nun von außen ein Magnetfeld angelegt, führen die Wasserstoffatome eine Präzisionsbewegung aus, die Larmorfrequenz genannt wird. Im nächsten Schritt wird ein weiteres Magnetfeld generiert, das die gleiche Frequenz besitzt, mit der die Wasserstoffteilchen ihre Präzisionsbewegung durchführen und welches orthogonal zum ersten Magnetfeld verläuft. Durch Einschalten des orthogonal verlaufenden Magnetfeldes kommt es zu einem Auslenken (Quermagnetisierung) der Wasserstoffatome. Nach Ausschalten dieses Feldes, kippen die Teilchen wieder in ihre Ausgangslage zurück. Während diesem Zurückkippen entsteht eine Spannung, welche gemessen werden kann. Je nach Körpergewebe dauert es unterschiedlich lange bis alle Atome in die Ausgangslage zurückkehren, wodurch ein kontrastreiches Bild generiert wird [26,27].

Die Grundlage für die MRT bildet der BOLD-Effekt. BOLD steht für "blood oxygenation level dependent" und beruht auf den paramagnetischen Eigenschaften von desoxygeniertem Hämoglobin. Wenn in einem Hirnareal Nervenzellen aktiviert werden, steigt aufgrund von neurovaskulären Regulationsmechanismen auch die Durchblutung in diesen Regionen an. Dies führt zu einem erhöhten Einstrom von oxygeniertem Hämoglobin, welches durch den gesteigerten Metabolismus der Nervenzellen zu desoxygeniertem Hämoglobin umgebaut wird [28]. Das vermehrt anfallende paramagnetische desoxygenierte Hämoglobin führt zu einer Distorsion des Magnetfeldes in der MRT. Diese Veränderungen können gemessen werden und unter bestimmten Sequenzen (z.B. Echo-Planar-Images (EPI) Sequenz) dargestellt werden. Da nicht direkt die Nervenaktivität, sondern die Veränderung der Durchblutung gemessen wird, entstehen die sichtbaren Aktivierungen in der fMRT nach einer zeitlichen Verzögerung von ca. 5 Sekunden [29,30]. Diese Eigenschaften ermöglichen es die Aktivität

spezieller Hirnregionen in einem zeitlichen Zusammenhang mit z. B. motorischen Aufgaben, wie Kieferschlussbewegungen zu bringen.

2.7 fMRT Paradigmen

Für die fMRT-Untersuchung führten die Patienten drei verschiedene Paradigmen aus. Diese wurden zuerst außerhalb des MRT-Scanners geprobt, damit die Patienten den Ablauf der Aufgaben kennenlernten. Während dem „Occlusion“ Paradigma sollten die Patienten in möglichst entspanntem und schmerzfreiem Zustand Kieferöffnungs- und Schließbewegungen bei einer vorgegebenen Frequenz von 1Hz durchführen. Die Frequenz von 1Hz wurde durch einen pulsierenden Punkt auf einem Mattbildschirm vorgegeben. Um visuelle Aktivierungseffekte weitgehend zu vermeiden, wurde der pulsierende Punkt sowohl in den Bewegungs- als auch in den Ruhephasen angezeigt. Die Patienten konnten dem visuellen Stimulus über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel folgen. Im „Splint-Paradigma“ wurden die gleichen Bewegungen bei eingesetzter DIR-Schiene ausgeführt. Das „Tube-Paradigma“ wurde zur Ausführungskontrolle verwendet. Hierbei mussten die Patienten die Öffnungs- und Schließbewegungen auf einen einliegenden Schlauch, welcher mit einem Drucksensor verbunden war, ausführen (Varioport, Becker Meditex, Karlsruhe, Deutschland). Dadurch konnte die Aufbissfrequenz und die Beißkraft zwischen den einzelnen Messungen überwacht und verglichen werden.

Alle Paradigmen wurden im Blockdesign ausgeführt, bestehend aus 9 Blocks, von denen jeder Block 20 Sekunden dauerte (10 Scans). Insgesamt ergibt sich daraus eine gesamte Scandauer von 3 Minuten pro Paradigma (siehe Lickteig et al. [15]).

Im MRT-Scanner lagen die Patienten auf dem Rücken und hatten einen Gehörschutz auf. Um Bewegungsartefakte zu vermindern, wurde die Kopfspule mit speziellen Kissen ausgepolstert

und damit der Kopf fixiert. Die Ausführungskontrolle („Tube“ Paradigma) wurde immer zuerst durchlaufen. Die anderen Paradigmen („Occlusion“ und „Splint“) wurden pseudorandomisiert durchgeführt, um Gewöhnungseffekte zu vermeiden.

2.8 fMRT Scan

Alle Messungen wurden in einem 3 Tesla MRT-Scanner (Siemens Verio, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, welcher mit einer 32-Kanal-Kopfspule ausgestattet ist. Die echoplanare Bildgebung (EPI, 30 Schichten) wurde mit einer Wiederholungszeit (TR) von 2200ms, einer Echozeit (TE) von 30ms, einem Kippwinkel $\alpha=90^\circ$ und einem Bildfeld (FOV) von $192 \times 192 \text{mm}^2$ durchgeführt. Die ersten beiden Datensätze jeder Sitzung wurden ausgesondert, um die T1 Äquilibration zu gewährleisten. Um geometrische Verzerrungen der EPIs auszugleichen, wurden 34-Phasen- und Betragsbilder im selben FOV zur Berechnung der Field Map aufgenommen. Dazu wurde die Gradientenechosequenz mit einer TR=488ms, TE (1)=4,92ms, TE (2)=7,38ms und einem Winkel $\alpha=60^\circ$ benutzt. Zusätzlich wurde eine hochauflösende T1-gewichtete Sequenz des gesamten Gehirns aufgenommen. Dazu wurde eine dreidimensionale „Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Sequence“ (MPRage, TR=1690ms, TE=2,53ms, 176 sagittale Schnitte, Voxelgröße $1 \times 1 \times 1 \text{mm}$) genutzt.

2.9 Datenreduzierung

Die Datenanalyse und die räumliche Vorverarbeitung der MRT- und fMRT-Daten wurden mit dem Programm SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, Großbritannien) durchgeführt, welches in MATLAB (MathWorks Inc, Natick, MA, USA) integriert ist. Zuerst wurden die geometrisch verzerrten EPIs mit Hilfe der Phasenkodierung in der FieldMap Toolbox Funktion entzerrt. Im nächsten Schritt wurde für jede Aufnahmereihe

eine Bewegungskorrektur durchgeführt, da trotz Kopffixierung in einer Kopfspule Bewegungsartefakte auftreten. Anschließend wurden räumlich hochauflösende T1-gewichtete MRT-Bilder mit den niedrig auflösenden EPIs koregistriert. Dies ermöglicht eine genaue anatomische Zuordnung der Aktivierungsareale. Im nächsten Schritt wurde das Hirngewebe in graue sowie weiße Substanz und in Liquorräume unterteilt. Zudem wurden die Bilder der Gehirne der Probanden im „Normalization-Process“ auf ein standardisiertes Gehirn des Montreal Neurological Institutes (MNI) übertragen. Dieser Schritt erlaubt Vergleiche zwischen einzelnen Probanden sowie zwischen verschiedenen Messzeitpunkten (z.B. PRE-POST). Des Weiteren können anatomische Masken für bestimmte Gehirnareale angewendet werden. Im letzten Schritt wurden die EPIs räumlich und zeitlich geglättet, um Inhomogenitäten in der Intensität der funktionellen Bilder auszugleichen. Dafür wurde ein Gaus'scher Filter von 6 mm Ausbreitung in seiner halben Amplitudenhöhe (FWHM) sowie ein Hochpassfilter von 128 S benutzt.

2.10 Statistische Analyse

Im Rahmen der „First-Level“ Statistik wurde für jeden Patienten eine Designmatrix erstellt. Um die Ereignisintervalle mit einer hämodynamischen BOLD-Aktivität abzubilden, wurde in jedem Messversuch mit Hilfe einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion eine Boxcarfunktion erstellt. Daraufhin haben wir für jeden Probanden jedes Paradigma („Occlusion“, „Splint“) zu jedem Messzeitpunkt der Therapie (PRE, POST1, POST2) erstellt. Mit den Kontrastbildern der einzelnen Probanden konnten wir eine „Second-Level“ Gruppenanalyse durchführen, bei welcher im Rahmen einer „random-effects“ Analyse die Varianz zwischen den Probanden berücksichtigt wurde. Wir nutzten eine Analyse der „Regions-of-interest“, die eine Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ (FWE, family-wise error), nach Korrektur für multiple Vergleiche innerhalb der ROIs ergab. Von besonderem Interesse

waren die Regionen von denen bekannt ist, dass sie an der Schmerzverarbeitung und Schmerzwahrnehmung beteiligt sind. Zu diesen Regionen gehören die Insula, das S1- und S2-Areal, sowie der Gyrus cinguli [23]. Zusätzlich wurde der Focus auf die Regionen in welchen die sensomotorische Kontrolle von Kaubewegungen stattfinden gelegt, wie z.B. das M1-Areal, der superiore Lobus parietalis, der supplementär motorische Kortex (SMA) und die Kleinhirnhemisphären [21]. Um diese Regionen zu detektieren, nutzten wir die ANATOMY Toolbox, die die Wahrscheinlichkeitsmasken für bestimmte Areale zur Verfügung stellt. Falls noch keine passenden Masken (z.B. für die anteriore/posteriore Insel) vorhanden waren, bezogen wir uns auf die Masken von Neuromorphometrics und der AAL-Software (Automated Anatomical Labeling) [31].

Die Unterschiede der Aktivität im fMRT über die Zeit („PRE minus POST1“, PRE minus POST2“ und „POST1 minus POST2“) wurden für jedes Paradigma („Occlusion“ und „Splint“) mit gepaarten T-Tests für verbundene Stichproben einzeln verglichen. Diese Vergleiche sollten es uns ermöglichen die Aktivitäten in verschiedenen Erregungsarealen im Verlauf der Therapie zu beurteilen. Zusätzlich haben wir die Veränderungen zwischen den Paradigmen („Occlusion minus Splint“ und „Splint minus Occlusion“) zu den drei Therapiezeitpunkten („PRE“, „POST1“, „POST2“) analysiert. Hierfür nutzten wir ebenfalls gepaarte T-Tests für verbundene Stichproben. Mit Hilfe dieser Vergleiche wollten wir die Aktivierungsunterschiede vor und nach Eingliederung der DIR-Schiene darstellen. Das „Tube“ Paradigma diente zur Leistungskontrolle der Probanden. Wir korrelierten die Veränderungen der klinischen Parameter (Schmerzänderungen, Rotationswinkel) mit der fMRT-Aktivität in den vorselektierten ROIs während den Okklusionsbewegungen mittels einer linearen Regression.

Zur Ermittlung der Schmerzintensität wurden die Probanden angehalten ein Schmerztagebuch zu führen, in dem sie auf einer visuellen Analogskala von 0-100 die Stärke der Schmerzen,

einmal in Ruhe und das andere Mal nach 10 Okklusionsbewegungen, eintragen sollten. Die Werte wurden pro Patienten und je Messzeitpunkt (PRE Tag 1+2, POST1 Tag 14+15, POST2 Woche 11) gemittelt und mit gepaarten T-Tests verglichen. Die Symmetrie der Kondylenbewegung wurde in Form des Rotationswinkels bestimmt. Veränderungen während dem Relaxationstest sowie während dem maximalen Aufbiss (MVC) wurden mit Hilfe einer parameterfreien Einstichprobenmessung (Wilcoxon Test) geprüft, da die Messungen nicht normalverteilt waren. Die Performancekontrolle („Tube“ Paradigma) wurde mit selbstgeschriebenen Skripten (MATLAB Version 7.4) ausgewertet. Um mögliche Unterschiede in Frequenz und Aufbissamplitude zwischen den drei Messzeitpunkten zu detektieren, haben wir eine ANOVA mit Messwiederholung in SPSS (Version 20.0) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Bewertung Schmerzen, Kinematographie, EMG Performance

Die Bewegungsschmerzen reduzierten sich unter der Therapie stärker als die Ruheschmerzen. Insbesondere war dies in den ersten 2-3 Wochen der Fall, wobei in den folgenden Wochen die Schmerzen nicht weiter zurückgingen. Während des ersten Abschnitts der Therapie reduzierten sich die Bewegungsschmerzen von durchschnittlichen 25 Punkten auf 10 Punkte ($t(12)=2,79$; $p<0,05$), was einer Schmerzabnahme von 60% entspricht. Die Ruheschmerzen nahmen um 53% von 19 Punkten auf 9 Punkte auf der VAS (0-100) ab ($t(12)=2,25$; $p<0,05$).

Im Relaxationstest konnte nur ein Abnahmetrend der durchschnittlichen EMG Aktivität der Massetermuskulatur über die Therapiedauer beobachtet werden (PRE: $10,06\mu V$, POST1: $10,17\mu V$, POST2: $7,69\mu V$; POST1-POST2: $U=-1,36$; n.s.; PRE-POST2: $U=-0,55$, n.s.). Zudem konnte keine signifikante Veränderung der Beißkraft (PRE: $414,97\mu V$, POST1: $390,83\mu V$, POST2: $380,50\mu V$) während des maximalen willkürlichen Aufbisses festgestellt werden. Der Rotationswinkel zeigte eine geringe Abnahme von $2,61^\circ$ auf $2,19^\circ$ über die gesamte Therapiedauer (PRE-POST2: $U=-1,57$, n.s.). Die Kontrolle der Bewegungsausführung („Tube“-Paradigma), bei dem die Patienten auf einen Schlauch aufbeißen mussten, an dem ein Drucksensor installiert war, ergab weder für die Aufbissfrequenz ($F(13)=2,58$; n.s.) noch für die Druckamplitude ($F(13)=0,27$; n.s.) signifikante Veränderungen zwischen den drei Messzeitpunkten (PRE, POST1, POST2).

3.2 fMRT-Daten und Korrelationen

Bei der Betrachtung über die Zeit (PRE minus POST2) zeigte das Paradigma „Occlusion“ im t-Test für verbundene Stichproben eine signifikante Abnahme der Aktivierung im rechten S1 Areal ($t=4,59$; MNI Koordinaten (x, y, z): 36, -27, 40). Im zweiten Abschnitt der Therapie

(POST1 minus POST2) konnte für das „Occlusion“ Paradigma eine Aktivitätsabnahme im linken S1-Areal ($t=5,69$; -51, -27, 40), im S2-Areal ($t=4,43$; -51, -27, 20) sowie in der linken anterioren ($t=4,43$; -30, 12, 8) und posterioren ($t=4,44$; -39, -12, 4) Insel nachgewiesen werden (Tabelle 2).

Die Eingliederung der Schiene beim ersten Tragen resultierte in einer Reduktion der Aktivierung im linken M1-Areal ($t=7,31$, -51, -3, 32) und in der rechten anterioren Insel ($t=4,79$; 39, 12, 8; Paradigma „Occlusion minus Splint“, Kontrast PRE, Abbildung 3). Dieser Unterschied in der Kortexaktivierung für Kaubewegungen mit und ohne Schiene verschwand bei der Betrachtung über die Zeit. In der linearen Regression zeigte sich eine positive Assoziation zwischen der fMRT-Signaländerung über die erste Zeitspanne der Therapie (PRE minus POST1) und der Schmerzintensität. Diese Abnahme der fMRT-Aktivität in Abhängigkeit mit der Schmerzabnahme war in der linken anterioren Insel ($t=4,81$; -33, 6, -16) und in der linken zerebellären Hemisphäre (Larsells lobule VI; $t=3,37$, -21, -60, -16) signifikant (Abbildung 4).

Tabelle 2: Reduktion der fMRT Aktivität im zweiten Abschnitt der Therapie (“occlusion” POST1-POST2)

Anatomische Struktur	MNI Koordinaten (Maximum per ROI)			t Wert	Signifikanzlevel P Wert*
	x	y	z		
Primärer somatosensorischer Kortex (S1)	-51	-27	40	5,69	0,009
Sekundärer somatosensorischer Kortex (S2)	-51	-27	20	5,65	0,012
Linke anteriore Insel	-30	12	8	4,43	0,056
Linke posteriore Insel	-39	-12	4	4,44	0,032
	-36	-15	12	3,98	0,059

*FWE: family-wise-error Korrektur für die jeweilige anatomische Maske

4. Diskussion

Die wichtigste Erkenntnis unserer Studie ist, dass eine dreimonatige DIR-Schienen Therapie bei TMD Patienten sowohl zu einer Abnahme der subjektiven Schmerzempfindung als auch zu einer Abnahme der fMRT Aktivität im primären und sekundären somatosensorischen Kortex, sowie in der linken anterioren und posterioren Insel, führt. Zusätzlich konnte eine Assoziation zwischen der Schmerzabnahme und der fMRT Aktivität in der linken anterioren Insel und im linken Kleinhirn festgestellt werden. Diese Ergebnisse bestätigen teilweise die Ergebnisse aus früheren Studien mit Oberkieferaufbissschienen und ähnlichem Patientenpool [15]. Bei Eingliederung der Schiene konnten wir zudem nachweisen, dass sich die Aktivität im linken motorischen Kortex und in der rechten Insel durch die eingesetzte Schiene ökonomisieren lässt. Allerdings konnte in dieser Studie, trotz der Veränderungen der fMRT Aktivität, keine relevante Veränderung im EMG der Kiefergelenksmuskulatur nachgewiesen werden. Über den Verlauf der Studie veränderten sich weder die Muskelanspannung während der Okklusion noch die Relaxation in Ruhe- oder Anspannungsphasen. Dies steht im Kontrast

mit der Studie von Lickteig et. al., bei der zur Therapie von TMD-Schmerzen Oberkieferscheinen eingesetzt wurden, die zu einer Reduktion der Ruheaktivität der Muskulatur sowie einer verstärkten EMG-Aktivität bei maximalem Aufbiss führte. Ebenfalls konnte trotz einer verlängerten Therapiedauer von 3 Monaten keine signifikante Modifizierung der linken oder rechten Kondylenbewegung gezeigt werden, wobei in der Studie von Lickteig et al. symmetrischere Kondylenbewegungen nach der Therapie nachgewiesen werden konnten.

4.1 Aktivierung von somatosensorischem Kortex, Inselregion und die Antizipation von Schmerz

Die Schmerzverarbeitung und -eingliederung sind komplexe Vorgänge, an denen viele verschiedene Hirnregionen beteiligt sind. Zu diesen Arealen gehören Regionen in denen sensorisch-diskriminative Reize verarbeitet werden, wie zum Beispiel im somatosensorischen Kortex S1 und S2. Im Inselkortex, sowie im anterioren cingulären Kortex und im Präfrontalkortex finden die affektiven Schmerzkomponenten statt [23]. Der anteriore insuläre Kortex repräsentiert die multimodale Integration von Schmerzerfahrung [32,33]. Hier wird die Schmerzantizipation auf den Grundlagen von früheren Schmerzerfahrungen verschaltet [34]. Selbst auf der Ebene von Neurotransmittern konnten Veränderungen bei TMD Patienten nachgewiesen werden [35]. In einer vorhergehenden Studie unserer Arbeitsgruppe [15] zeigte sich, dass eine Schmerzabnahme während der Therapie von TMD-Patienten mit einer Oberkieferaufbissschiene mit einer abnehmenden fMRT-Aktivität in der linken anterioren Insel einhergeht. In unserer Studie konnten diese Ergebnisse durch die Behandlung von TMD Patienten mit einer mandibulären DIR-Schiene bestätigt werden. Es kam in Assoziation mit der Schmerzabnahme zur Verminderung der fMRT Aktivität im anterioren Inselkortex. Außerdem wurde in unserer Studie über einen Zeitraum von drei Monaten therapiert. Der größte Rückgang der Schmerzen konnte nach zwei bis drei Wochen in der Therapie

verzeichnet werden. In den restlichen neun Wochen hielten sich die Schmerzen auf einem konstant niedrigen Level und unterlagen nur geringen Schwankungen. Dies weist besonders darauf hin, dass sowohl Ober- als auch Unterkieferschienen, in den ersten zwei Wochen nach Eingliederung der Schiene die stärksten Effekte auf die Schmerzempfindung erzielen.

Zusätzlich zu den Veränderungen im insulären Kortex haben wir eine Aktivitätsabnahme in den Regionen S1 und S2 zu einer späteren Periode der Therapie feststellen können. Diese Aktivitätsabnahme in S1 und S2 war nicht mit einer Schmerzabnahme assoziiert, jedoch könnte sie eine Folge der veränderten Schmerzwahrnehmung sein. Ichesco et. al. [36] demonstrieren, dass bei TMD-Patienten eine verstärkte Verbindung zwischen der Inselregion und anderen Hirnregionen, unter anderem des S2-Areals, besteht. Über diese Verbindung könnten die späteren Veränderungen der Unterkieferscheinen-Therapie entstanden sein. Eben diese Abnahme der Aktivität in S1 und S2 könnte sekundär nach den ersten Effekten in der Inselregion entstanden sein.

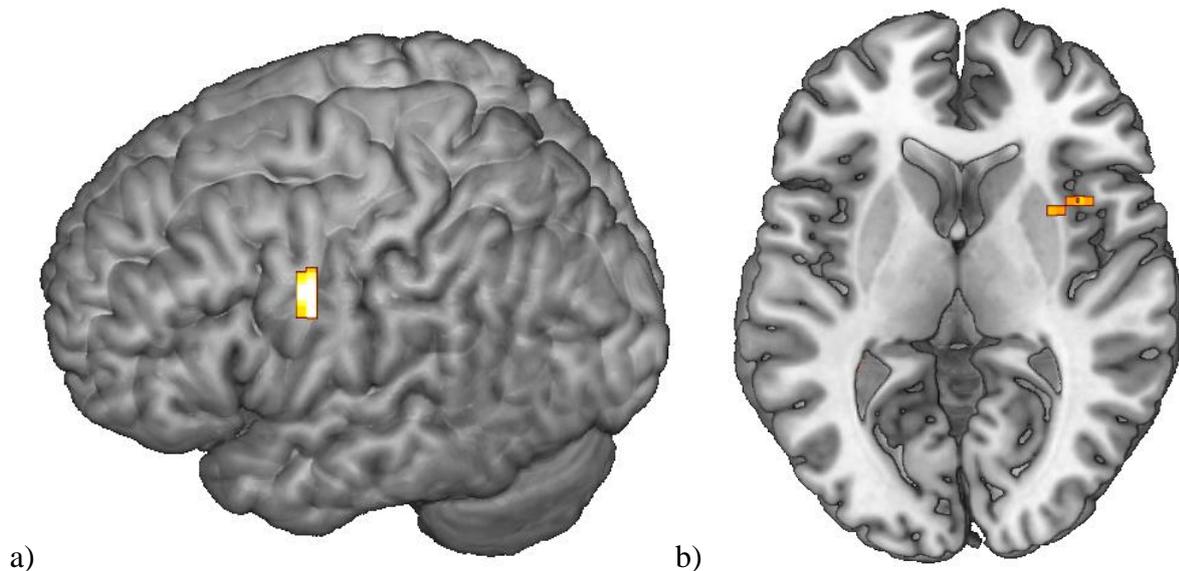


Abbildung 3: DIR-Schienen Effekt am Anfang der Therapie (Paradigma “Occlusion minus Splint”, PRE Messung). Bei Eingliederung der Schiene konnten wir eine Ökonomisierung im a) primären Motorkortex ($t=7,31, -51, -3, 32$) und b) in der rechten anterioren Insel ($t=4,79; 39, 12, 8$) feststellen.

4.2 Sensomotorische Aktivierung bei Schiennutzung

Verschiedene Neuroimaging-Studien haben eine Übersicht über die zerebrale Repräsentation von Kaubewegungen beschrieben. In diesen Studien wurde untersucht welche Hirnareale erregt werden, wenn die Probanden Aufbissbewegungen durchführen. Sowohl bei willentlich durchgeführten Kieferbewegungen als auch beim Kauen von Kaugummi haben die Autoren Aktivitäten in den sensomotorischen Arealen S1 und M1 festgestellt. Aber auch in weiteren Hirnregionen, wie zum Beispiel im insulären Kortex, im Thalamus als auch im Cerebellum konnten Erregungen nachgewiesen werden, sodass davon auszugehen ist, dass ein ganzes Netzwerk von Hirnarealen an der Durchführung von Kaubewegungen beteiligt ist [37–40]. In anderen Studien wurde die Auswirkung von Okklusionsbewegungen auf eingegliederte Aufbisschienen untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass es bei gesunden Probanden, die Kaubewegungen auf einer Michigan-Schiene durchführten, zu einer Abnahme der Aktivität

insbesondere im Bereich der sensorischen, motorischen und schmerzverarbeitenden Regionen kommt. Die Autoren sehen hier eine Ökonomisierung, der an der Kieferbewegung beteiligten Hirnareale, die durch eine Eingliederung der speziell angefertigten Aufbissschiene ausgelöst wird [21,41]. In unserer Studie konnten wir die Ökonomisierung des M1-Areals sowie der rechten anterioren Inselregion bei TMD-Patienten durch die Eingliederung der DIR-Schiene nachweisen. Wir gehen davon aus, dass es durch die Aktivitätsabnahme in M1 zu einer weniger schmerzhaften Kieferbewegung kommt. Durch diese Schmerzabnahme verringert sich zudem die Aktivität in der Region des Inselkortex. Ein weiterer Effekt, der mit der Schmerzabnahme zusammenhängt, ist die Abnahme der Aktivität im Cerebellum. Diese Beobachtung machten bereits Lickteig und Kollegen in ihrer Studie mit Oberkieferschienen [15]. Diese Feststellungen unterstreichen die Überlegung, dass veränderte Abläufe in der Aufbissmotorik mit einer Schmerzabnahme assoziiert sind.

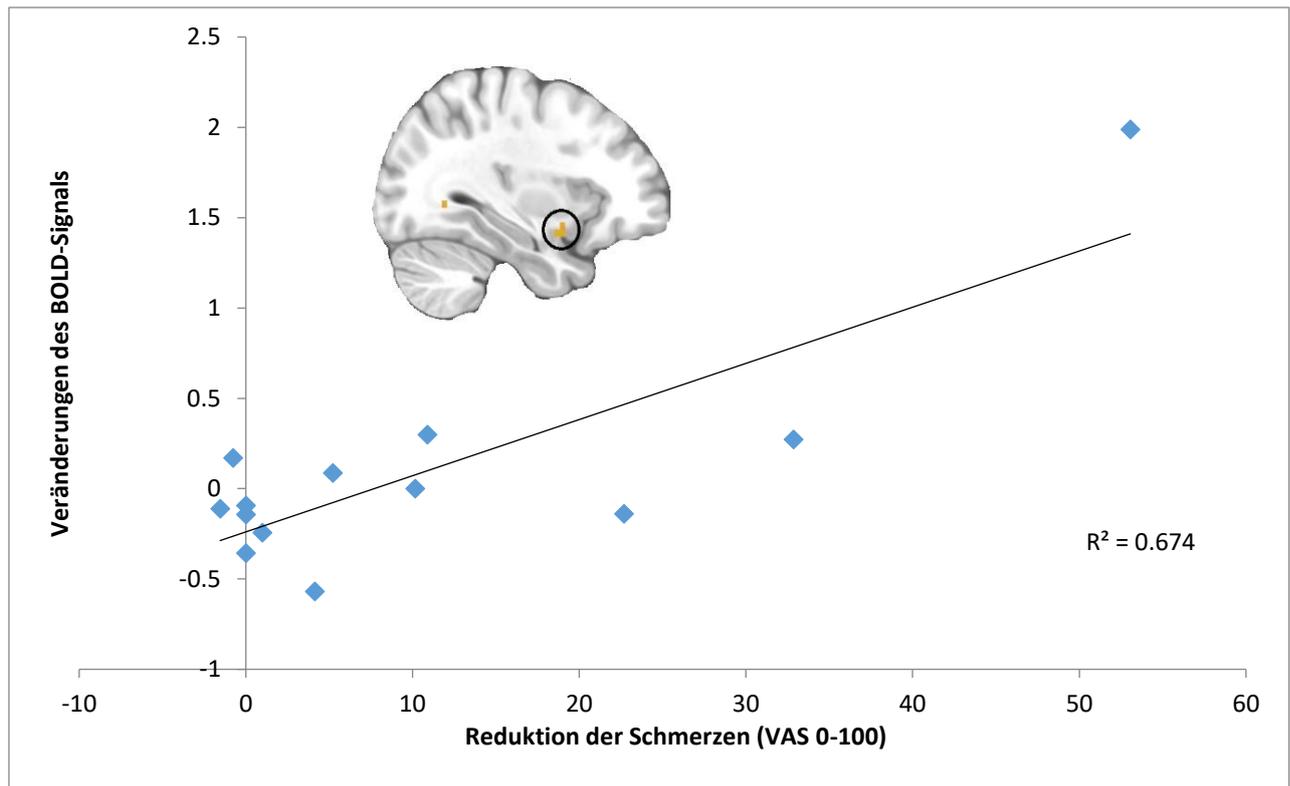


Abbildung 4: Veränderungen des BOLD Signals im Bereich der linken anterioren Insel in Korrelation zur Schmerzabnahme. Im ersten Abschnitt der Therapie (PRE-POST1) war die Abnahme der Schmerzen mit einer Verminderung der Aktivität in der linken anterioren Insel ($R^2=0,674$, MNI Koordinaten 33, 6, -16) assoziiert.

4.3 EMG und Kinematographie

In unserer Studie zeigen die Ergebnisse der EMG- und kinematographischen Messungen keine signifikanten Veränderungen. Zu beobachten ist lediglich eine geringe Abnahme des Rotationswinkels am Ende der Behandlung. Diese Abnahme des Rotationswinkels entspricht einer verbesserten Symmetrie der Kondylenbewegung während der Okklusion. Lickteig et. al. konnten in ihrer Studie schon nach zwei Therapiewochen bei TMD-Patienten, die eine Behandlung mit einer maxillaren Aufbissschiene erhielten, eine signifikante Abnahme des Rotationswinkels feststellen. Zudem nahm der Kieferschlussdruck, der gleichzusetzen ist mit der Beißkraft, durch die Therapie in der Studie von Lickteig et. al. wieder zu [15]. Durch die

Behandlung mit der DIR-Schiene konnten wir auch nach dreimonatiger Therapie keine Erholung der Beißkraft, welche sich in einer Erhöhung der EMG Amplitude während dem maximalen Aufbiss darstellt, nachweisen. Ebenfalls konnten wir keine Verbesserung der Relaxation nachweisen. Sowohl die Beißkraft als auch die Relaxation der Kaumuskulatur zeigt nur eine schwache Tendenz am Ende der Behandlung. Andere Studien konnten zeigen, dass sich verschiedene EMG Parameter, wie zum Beispiel die Relaxation oder der maximale Aufbiss (MVC), bei TMD-Patienten deutlich von den Werten von gesunden Probanden unterscheiden [42,43]. Außerdem entwickeln manche Patienten Vermeidungsstrategien, bei denen die Beißkraft bei maximalem Aufbiss vermindert ist, um schmerzhafte Okklusions- und Kaubewegungen zu vermeiden [44]. Holmgren et. al. [45] konnten in ihrer Studie jedoch keine signifikanten Veränderungen der EMG Parameter nach der Schienentherapie feststellen. Des Weiteren gibt es konträre Ergebnisse, ob die EMG Untersuchung wirklich geeignet ist um TMD-Patienten und gesunde Probanden alleine an diesen Parametern zu unterscheiden [46]. Deswegen ist es nötig Studien mit einer größeren Auswahl an Patienten durchzuführen, um überzeugende EMG Veränderungen nach Schienentherapie nachweisen zu können. Auf der anderen Seite ist es auch möglich, dass die Behandlung von TMD durch die DIR-Schiene nur einen geringen Einfluss auf die Kaumuskulatur und die Kieferbewegung hat.

4. 4 Limitationen

Im Folgenden möchte ich auf die Limitationen unserer Studie eingehen. Eine der Limitationen ist die geringe Stichprobenzahl mit 13 Patienten, die in unsere Analyse eingeschlossen wurden. Da aus vorherigen Studien ein geschlechtsspezifischer Bias bereits ausreichend bekannt ist, haben wir uns entschieden nur weibliche Probanden in die Studie einzuschließen [6]. Dennoch ist dies eine Schwäche unserer Studie, da wir zu der Wirkung der speziellen DIR Schiene bei männlichen Probanden keine Aussagen treffen können. Eine weitere Limitation unserer Daten besteht darin, dass es keine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden

gab. Hiermit hätte der Therapieeffekt valider und genauer zugeordnet werden können. Des Weiteren haben einige Patienten eine Vorbehandlung erhalten, die einen Einfluss auf Schmerzen oder fMRT Ergebnisse haben könnte. Zuletzt wiesen unsere Patienten eine sehr breite Spanne der Symptomstärke von leicht bis zu stark symptomatischen TMD Beschwerden auf. Aus diesem Grund war es einzelnen Patienten nicht möglich komplett auf Schmerzmittel zu verzichten, was wiederum einen Einfluss auf die Schmerztagebücher hat.

4. 5 Schlussfolgerung

Eine dreimonatige Therapie mit der Unterkiefer-DIR-Aufbissschiene führte zu einer Schmerzabnahme und einer Abnahme der fMRT-Aktivität in umschriebenen Hirnregionen. Im Rahmen der Limitationen dieser Pilotstudie weist die Reduktion der Aktivität, sowohl in den Hirnarealen in denen diskriminative Reize verarbeitet werden (primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex) als auch in den affektiven Regionen (anteriorer Inselkortex) darauf hin, dass die veränderte Schmerzantizipation eine wesentliche Rolle der therapeutischen Effekte der Aufbissschienen-Behandlung bei TMD Patienten darstellt. Diese Ergebnisse bestätigen teilweise die Effekte von Therapien mit Oberkieferschienen bei TMD Patienten. Es werden weitere klinische Studien mit größeren Fallzahlen nötig sein, in denen festgestellt werden muss, ob sich die Ergebnisse aus dieser Studie reproduzieren lassen. Ebenfalls interessant wären Vergleichsstudien zwischen Ober- und Unterkieferaufbissschienen, um die direkten Effekte der verschiedenen Schientypen zu vergleichen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die kranio-mandibuläre Dysfunktion ist eine häufige Erkrankung, die mit starken Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen kann. Insbesondere Schmerzen im Kiefergelenk und Kaumuskelbereich belasten die Patienten. Derzeit gibt es verschiedene Therapieansätze zur Behandlung von CMD Patienten. Besonders häufig werden Aufbissschienen angewendet. Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, wie sich eine Therapie mit einer Unterkieferaufbissschiene vom DIR-Typ bei CMD Patienten auswirkt. Hierzu wurden CMD Patienten über einen Zeitraum von drei Monaten begleitet und kinematographische, elektromyographische, sowie fMRT Untersuchungen durchgeführt. Durch ein Schmerztagebuch evaluierten die Patienten täglich ihre Schmerzen. Im Verlauf der Behandlung nahm die Schmerzintensität signifikant ab und korrelierte mit einer Abnahme der Hirnaktivität im linken anterioren Inselkortex. Zudem konnte bei Eingliederung der DIR-Schiene eine Ökonomisierung im primären motorischen Kortex und in der rechten anterioren Insel festgestellt werden. In den JMA Daten konnte ein Trend zur Symmetriezunahme während der Okklusionsbewegung festgestellt werden und in den EMG Daten wurde keine signifikante Veränderung der Beißkraft gefunden. Es lässt sich aus dieser Arbeit schlussfolgern, dass eine dreimonatige DIR-Schienen Therapie bei CMD Patienten nicht nur zu einer Schmerzreduktion führt, sondern auch neuronale Veränderungen in Gang gesetzt werden, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können. Da es sich bei dieser Studie um ein Pilotprojekt handelt, ist es notwendig in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen zu untersuchen, ob Unterkieferschienen eine langfristige Alternative in der Behandlung von CMD Patienten darstellen können.

6. Literaturverzeichnis

1. Hugger A, Lange M, Schindler HJ, Türp J. Begriffsbestimmungen : Funktionsstörung, Dysfunktion, craniomandibuläre Dysfunktion (CMD). Myoarthropathie des Kausystems (MAP). Dtsch Zahnarztl Z. 2016;71:165.
2. John M, Hirsch C, Reiber T, Demand T, Implications PH. Häufigkeit , Bedeutung und Behandlungs- bedarf kraniomandibulärer Dysfunktionen. Z f Gesundheitswiss (J Public Heal. 2001;9:136–55.
3. Schindler HJ, Türp JC. Myogene kraniomandibuläre Dysfunktionen: Neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie. Freie Zahnarzt. 2011;55:48–57.
4. Macfarlane T V., Blinkhorn AS, Davies RM, Ryan P, Worthington H V., Macfarlane GJ. Orofacial pain: Just another chronic pain? Results from a population-based survey. Pain. 2002;99:453–8.
5. Dworkin SF, Massoth DL. Temporomandibular disorders and chronic pain: Disease or illness? J Prosthet Dent. 1994;72:29–38.
6. Macfarlane T V., Kenealy P, Kingdon HA, Mohlin BO, Pilley JR, Richmond S, et al. Twenty-year cohort study of health gain from orthodontic treatment: Temporomandibular disorders. Am J Orthod Dentofac Orthop [Internet]. American Association of Orthodontists; 2009;135:692.e1-692.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.10.017>
7. Mobilio N, Casetta I, Cesnik E, Catapano S. Prevalence of self-reported symptoms related to temporomandibular disorders in an Italian population. J Oral Rehabil. 2011;38:884–90.
8. Schindler HJ, Hugger A, Kordaß B, Türp JC. Splint therapy for temporomandibular disorders : basic principles Grundlagen der Schienentherapie bei Myoarthropathien des Kausystems. Zeitschrift für Kraniomandibuläre Funktion. 2014;6:207–30.
9. LeResche L, Mancl LA, Drangsholt MT, Huang G, Korff M Von. Predictors of onset of facial pain and temporomandibular disorders in early adolescence. Pain. 2007;129:269–78.
10. Schiffman EL, Ohrbach R, Truelove E, et al. The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. V: Methods used to establish and validate revised Axis I diagnostic algorithms. J Orofac Pain. 2010;24:63–78.
11. Eric Schiffman, Richard Ohrbach, Edmond Truelove, John Look, Gary Anderson, Jean-Paul Goulet, Thomas List Odont Dr, Peter Svensson Dr Odont, Yoly Gonzalez, Frank Lobbezoo, Ambra Michelotti, Sharon L. Brooks, Werner Ceusters SFD. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. J Oral Facial Pain Headache. 2014;28:6–27.
12. Al-Ani Z, Gray RJ, Davies SJ, Sloan P, Glenny A-M. Stabilization splint therapy for the treatment of temporomandibular myofascial pain: a systematic review. J Dent Educ. 2005;69:1242–50.
13. Wieckiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiau YY, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. J Headache Pain [Internet]. The Journal of Headache and Pain; 2015;16:1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-015-0586-5>
14. Ommerborn MA, Kollmann C, Handschel J, Depprich RA, Lang H, Raab WHM. A survey on German dentists regarding the management of craniomandibular disorders. Clin Oral Investig. 2010;14:137–44.
15. Lickteig R, Lotze M, Kordass B. Successful therapy for temporomandibular pain alters anterior insula and cerebellar representations of occlusion. Cephalalgia. 2013;33:1248–57.

16. Pficer JK, Dodic S, Lazic V, Trajkovic G, Milic N, Milicic B. Occlusal stabilization splint for patients with temporomandibular disorders : Meta-analysis of short and long term effects. *PLoS One*. 2017;12:1–21.
17. Zonnenberg AJJ, Mulder J. The efficacy of a specific stabilization splint. *Cranio - J Craniomandib Pract*. 2014;32:68–74.
18. Linsen SS, Stark H, Klitzschmüller M. Reproducibility of condyle position and influence of splint therapy on different registration techniques in asymptomatic volunteers. *Cranio*. 2013;31:32–9.
19. He SS, Li F, Song F, Wu S, Chen JY, He N, et al. Spontaneous neural activity alterations in temporomandibular disorders: A cross-sectional and longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*. 2014;278:1–10.
20. Otsuka T, Watanabe K, Hirano Y, Kubo K, Miyake S, Sato S, et al. Effects of mandibular deviation on brain activation during clenching: An fMRI preliminary study. *Cranio - J Craniomandib Pract*. 2009;27:88–93.
21. Lotze M, Lucas C, Domin M, Kordass B. The cerebral representation of temporomandibular joint occlusion and its alternation by occlusal splints. *Hum Brain Mapp*. 2012;33:2984–93.
22. Takahashi T, Miyamoto T, Terao A, Yokoyama A. Cerebral activation related to the control of mastication during changes in food hardness. *Neuroscience*. 2007;145:791–4.
23. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9:463–84.
24. Linsen SS, Stark H, Matthias A. Changes in condylar position using different types of splints with and without a chinstrap: A case-control study. *Cranio - J Craniomandib Pract*. 2012;30:25–31.
25. Kordass B, Hugger A, Bernhardt O. Correlation between computer-assisted measurements of mandibular opening and closing movements and clinical symptoms of temporomandibular dysfunction. *Int J Comput Dent [Internet]*. 2012;15:93–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22891414>
26. Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn JD. *Duale Reihe Radiologie*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017.
27. C.T.W. Moonen, P.A. Bandettini ALB. *Functional MRI*. C.T.W. Moonen PAB, editor. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 2000.
28. Gizewski ER. Funktionelle Hirnbildgebung. *Radiologe*. 2016;56:148–58.
29. S. Ogawa, T.M. Lee, A.R. Kay DWT. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:9868–72.
30. D.W. Tank, S. Ogawa KU. Mapping the brain with MRI Magnetic resonance imaging can provide maps of human. *Curr Biol*. 1992;2:525–8.
31. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15:273–89.
32. Brown CA, Seymour B, El-Deredy W, Jones AKP. Confidence in beliefs about pain predicts expectancy effects on pain perception and anticipatory processing in right anterior insula. *Pain [Internet]*. International Association for the Study of Pain; 2008;139:324–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.028>
33. Friebel U, Eickhoff SB, Lotze M. Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *Neuroimage [Internet]*. Elsevier Inc.; 2011;58:1070–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.022>
34. Dubé AA, Duquette M, Roy M, Lepore F, Duncan G, Rainville P. Brain activity associated with

the electrodermal reactivity to acute heat pain. *Neuroimage* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;45:169–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.024>

35. Gerstner GE, Gracely RH, Deebajah A, Ichescio E, Quintero A, Clauw DJ, et al. Posterior insular molecular changes in myofascial pain. *J Dent Res*. 2012;91:485–90.
36. Ichescio E, Quintero A, Clauw D, Peltier S, Sundgren PM, Gerstner GE, et al. Altered functional connectivity between the insula and the cingulate cortex in patients with TMD – a pilot study. *Headache*. 2012;52:441–54.
37. Takada T, Miyamoto T. A fronto-parietal network for chewing of gum: A study on human subjects with functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett*. 2004;360:137–40.
38. Tamura T, Kanayama T, Yoshida S, Kawasaki T. Functional magnetic resonance imaging of human jaw movements. *J Oral Rehabil*. 2003;30:614–22.
39. Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K, et al. Mapping Brain Region Activity during Chewing: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Dent Res* [Internet]. 2002;81:743–6. Available from: <http://jdr.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/154405910208101104>
40. Shinagawa H, Ono T, Honda E, Sasaki T, Taira M, Iriki A, et al. Chewing-side preference is involved in differential cortical activation patterns during tongue movements after bilateral gum-chewing: A functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res*. 2004;83:762–6.
41. Kordass B, Lucas C, Huetzen D, Zimmermann C, Gedrange T, Langner S, et al. Functional magnetic resonance imaging of brain activity during chewing and occlusion by natural teeth and occlusal splints. *Ann Anat*. 2007;189:371–6.
42. Liu ZJ, Yamagata K, Kasahara Y, Ito G. Electromyographic examination of jaw muscles in relation to symptoms and occlusion of patients with temporomandibular joint disorders. *J Oral Rehabil*. 1999;26:33–47.
43. Manfredini D, Cocilovo F, Favero L, Ferronato G, Tonello S, Guarda-Nardini L. Surface electromyography of jaw muscles and kinesiographic recordings: Diagnostic accuracy for myofascial pain. *J Oral Rehabil*. 2011;38:791–9.
44. Santana-Mora U, Cudeiro J, Mora-Bermúdez MJ, Rilo-Pousa B, Ferreira-Pinho JC, Otero-Cepeda JL, et al. Changes in EMG activity during clenching in chronic pain patients with unilateral temporomandibular disorders. *J Electromyogr Kinesiol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;19:e543–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelekin.2008.10.002>
45. Holmgren K, Sheikholeslam A, Riise C, Kopp S. The effects of an occlusal splint on the electromyographic activities of the temporal and masseter muscles during maximal clenching in patients with a habit of nocturnal bruxism and signs and symptoms of craniomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. 1990;17:447–59.
46. Al-Saleh MAQ, Armijo-Olivo S, Flores-Mir C, Thie NMR. Electromyography in diagnosing temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc*. 2012;143:351–62.

7. Anhang

7.1 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Martin Lotze sowie in enger Kooperation mit der Abteilung für Digitale Zahnmedizin – Okklusions- und Kaufunktionstherapie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. dent. Bernd Kordaß durchgeführt.

Die Auswahl der Patienten und Erhebung der Daten für diese Studie wurde von Herrn Prof. Dr. med. dent. Bernd Kordaß sowie Frau A. E. Schenkenberger durchgeführt und mir freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Gemeinsam mit meinen Betreuern wurde das Thema der vorliegenden Arbeit entwickelt. Die statistischen Analysen erfolgten am Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie anhand eines von mir erarbeiteten Auswertungsplans. Die Interpretation der Studienergebnisse sowie die Einordnung in die wissenschaftliche Literatur wurde von mir durchgeführt. In enger Absprache mit meinen Betreuern fand die Diskussion der Ergebnisse statt. Die Publikation habe ich eingeständig verfasst. Sie wurde durch meine Co-Autoren (A. E. Schenkenberger, Dr. M. Domin, Prof. M. Lotze, Prof. B. Kordaß) anschließend revidiert. Basierend auf der Publikation habe ich diese Arbeit selbstständig verfasst.

Ludwigsburg, den 02.05.2021

Marius Philipp Ernst

7.2 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Diese Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät und keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe. Eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Ludwigsburg, den 02.05.2021

Marius Philipp Ernst

7.3 Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Prof. N. Hosten für die Gelegenheit am Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie promovieren zu können.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. M. Lotze und Herrn Prof. B. Kordaß sowie Frau A. E. Schenkenberger, die diese Forschungsarbeit aufgebaut haben. Herrn Prof. Lotze danke ich für seine kontinuierliche Betreuung und Unterstützung, seine Hilfe bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse und dem Erstellen wissenschaftlicher Texte. Herrn Prof. Kordaß danke ich für die Patientenselektion sowie für die Einführung und Hilfe in zahnmedizinischen Fragen. Frau A. E. Schenkenberger gilt ein großes Dankeschön für die Erhebung der Daten und zusammen mit Herrn Prof. Kordaß für die Übernahme der zahnmedizinischen Untersuchungen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Abteilung Funktionelle Bildgebung bedanken, die mich während der gesamten Arbeit unterstützten und stets hilfsbereit waren. Insbesondere gilt dies für Frau Dr. U. Horn, Herrn Dr. M. Domin und Herrn Dr. P. G. Mihai, die bei technischen Fragen immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Selbstverständlich möchte ich mich bei allen Patientinnen, die an der Studie teilnahmen, bedanken, da ohne ihre Beteiligung die Durchführung nicht möglich gewesen wäre.

Ein großes Dankeschön geht an meine Familie und an meine Freunde, die für mich da waren und hinter mir standen. Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Verena Lange, die immer mit großer Unterstützung an meiner Seite war und mich bei allen Höhen und Tiefen während dieser Zeit begleitet hat.

8. Publikation



Effects of centric mandibular splint therapy on orofacial pain and cerebral activation patterns

Marius Ernst¹ · A. Elisa Schenkenberger² · Martin Domin¹ · Bernd Kordass^{2,3} · Martin Lotze¹

Received: 16 October 2018 / Accepted: 26 August 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Objectives To investigate the effects on pain, movement kinematics, and cerebral representation by a 3-month mandibular splint therapy.

Material and methods Thirteen patients with temporomandibular joint disease (TMD) and moderate pain intensity were investigated before (PRE), within (after 2 weeks, POST1) and after a period of 12 weeks (POST2) using functional magnetic resonance imaging (fMRI) of representation of occlusal movements on natural teeth and on an individually fitted mandibular splint. In addition, kinematic investigations of jaw movements, muscle electromyography and pain ratings using a pain diary (VAS-scale 0–100) were measured.

Results Although the patient's pain ratings decreased about 60%, kinematic and electromyographic characteristics over therapy were not significantly altered. Over therapy, we observed a decrease of fMRI activation magnitude in the primary somatosensory cortex (S1) and secondary somatosensory cortex (S2) and insular cortex during occlusion. Left hemispheric anterior insula and the cerebellar fMRI activation decrease were associated with decrease in pain over time.

Conclusions Within the limitations of this pilot study, a reduction in both discriminative (primary and secondary somatosensory cortex) and affective (anterior insula) areas for pain processing suggest that altered pain anticipation is critical for the therapeutic effects of mandibular splint therapy after TMD.

Clinical relevance A 3-month mandibular splint therapy moderately decreases pain and anticipatory anterior insular activation.

Keywords Temporomandibular joint disease · Functional splint therapy · fMRI · EMG · Kinematography

Introduction

Orofacial pain is the cardinal symptom in patients suffering from temporomandibular joint disease (TMD) [1]. Other

symptoms are myofascial pain, temporomandibular joint clicking, limited mouth opening, headache and even psychosocial impairments [1, 2]. The prevalence of TMD symptoms diversifies between 3.2 and 17.6% [3] and women are about 2.1 times more affected than men [3].

Several different therapies for TMD are currently available, such as oral splint therapy including stabilization splints, bite-plates and non-occlusive splints, physiotherapy, acupuncture, and biofeedback [4]. One of the most common treatment is using an occlusal stabilization splint, among which the Michigan splint, a maxillary stabilization device, has the best benefit-risk ratio and is considered as gold standard [2, 5]. Stabilization splint therapy not only showed an effect on pain reduction and pain intensity, but also improved mouth opening and maximum bite force [6, 7]. However recently also functionally adapted inferior jaw splint have been suggested for an efficient therapy of TMD [8]. Yet, little is known about the effects of a therapy with mandibular splints.

Marius Ernst, A. Elisa Schenkenberger, Bernd Kordass and Martin Lotze contributed equally to this work.

✉ Martin Lotze
martin.lotze@uni-greifswald.de

¹ Functional Imaging Unit, Center of Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University Medicine Greifswald, 17489 Greifswald, Germany

² Department of Dental Radiology, Centre of Dentistry and Oral Health, University Medicine Greifswald, 17489 Greifswald, Germany

³ Department of Clinical Dental CAD/CAM and CMD-Treatment, Centre of Dentistry and Oral Health, University Medicine Greifswald, 17489 Greifswald, Germany

In our study, we investigated the impact of a 3-month therapy with a mandibular splint on clinical parameters (pain intensity), jaw muscle electromyographic amplitude (rest and maximal occlusion), and kinematographic measurements of the temporomandibular joint during occlusion in patients with mild to severe TMD. The splint was designed with a dynamic intraoral registration (DIR) system, which is based on central bearing point method in order to find out the therapeutic jaw relation position [9].

Most stabilization splints are recommended to wear only at night [5]. In contrast, patients in our study were asked to insert the DIR-splint as often as possible with the exception of ingestion. Altered orofacial movements associated with dysfunction and pain lead to significant changes in cerebral representation [7, 10, 11]. Furthermore, changes in cerebral activation were also observed in healthy subjects by modified chewing and occlusal movements [12, 13].

In addition to the clinical parameters, we focussed on changes of cerebral activation during occlusal movements on natural teeth and on the inserted splint. Finally, we searched for correlations between changes in clinical parameters (subjective pain, EMG, kinematic movements) and changes in functional representation. For this purpose, functional magnetic resonance imaging (fMRI) during occlusal movements with and without the incorporated DIR-splint at three points of therapy was measured and a region of interest (ROI) analysis for fMRI effects over therapy was performed. We hypothesised that changes occur in areas relevant for pain processing (insula, primary and secondary somatosensory cortex (S1, S2), cingulate cortex) [14]. Furthermore, fMRI activation magnitude was expected to change over therapy in sensorimotor areas of occlusal movements (primary motor cortex (M1), supplementary motor areas (SMA), superior parietal lobe, cerebellar hemispheres) [7, 12]. The aim of this study was to investigate the impact of a 3-month mandibular DIR-splint therapy in TMD-patients on pain, movement kinematics and cerebral representation of occlusal movements.

Materials and methods

Participants and clinical tests

Nineteen female attendees were recruited by the Centre of Dentistry and Oral Health, aged between 21 and 31 years (mean age 24.11 ± 6.79) diagnosed with TMD on the basis of the research diagnostic criteria for temporomandibular disorders [15]. In the diagnostic process, patients with arthralgia, osteoarthritis or osteoarthrosis were excluded. All patients suffered from myofascial pain. Six patients had to be excluded from group analyses because of technical issues in the storage of fMRI data at one-time point of the longitudinal study ($n = 3$), missing pain diary values ($n = 1$), discontinuing the follow

up investigation ($n = 1$), and strong motion artefacts during one of the fMRI sessions ($n = 1$). The remaining 13 participants had an average age of 23.92 ± 2.62 years. They had no history of neurological and psychological illnesses. We used the “Graded Chronic Pain Status” (GCS) [16] and the “Mandibular Function Impairment Questionnaire” (MFIQ) [17] in their German versions to classify the subjects before therapy. Informed consent was obtained and approval was given by the ethical committee of medical faculty of the University of Greifswald (registration number: IIIUV48/06a and BB47/12). All patients suffered from TMD for minimum of 1 year and at least 7 of them have had been treated by splint therapy before, 3 received “manual therapy” as well. Clinical and demographic data of the patients are provided in Table 1.

Intervention

A functional-customized mandibular splint of the DIR-type was created by using the DIR-system as a method in order to determine the retruded centric position (RCP) between the upper and lower jaw using the familiar Gothic arch technique, however as an electronic computer-based variant. The techniques and the measurement protocol we used were described by Linsen et al. [9] in details.

After the clinical examination maxillary and mandibular complete arch Alginat-impressions were made and poured with type IV stone plaster. A facebow system (Arcus Bogen; KaVo EWL, Biberach, Germany) was used to mount the maxillary cast in a semi-adjustable articulator (Protar 7, KaVo EWL). The mandibular cast was referred and mounted by using the DIR Gothic arch record.

Therefore, based on the casts, maxillary and mandibular intraoral Gothic arch tracing clutches were produced by the Fundamental laboratory (Society for Functional Diagnostics DIR System GmbH & Co. KG). A plane electronic measuring sensor was integrated into the mandibular clutch. The maxillary clutch was made so that a stylus was positioned concentrically on a line passing between the first and second premolars on each side. The stylus was adjusted vertically in order to ensure non-occlusion during mandibular movements.

Both clutches were inserted intraorally; the absence of tooth interference in mandibular horizontal movements was verified. All registrations were made with the patient seated upright in a chair. Gothic arch tracing was performed within a defined bite force range of 10–30 N. Measurements were carried out under visual feedback. The participant controlled the masticatory force via a visual analogue scale on a computer screen. The RCP was determined from tip (head arrow) of the resulting Gothic arch. Depending on the circumference of the cranium (CoC), an anteriorly placed point on the protrusion path to the RCP was calculated in a range 0.0 to 1.5 mm anteriorly of the Gothic arch tip and marked by a cursor on the screen. By means of an auxiliary system, the encoding

Table 1 Clinical and demographic data

Subject	Age	Initial rest pain (VAS 0–100)	Initial movement pain (VAS 0–100)	Relaxation EMG (μ V)	Initial angle of rotation (degrees)	GCS	MFIQ
1	25	25	12	1.8	1.6	I	I
2	22	5	9	1.7	3.0	I	I
3	24	3	23	9.1	2.2	I	II
4	21	0	17	3.9	4.0	II	II
5	22	64	63	4.5	1.4	II	I
6	32	0	6	1.7	2.5	I	I
7	28	2	5	17.4	2.4	II	II
8	25	0	6	4.9	4.8	II	III
9	26	26	35	6.8	3.4	II	II
10	25	35	33	5.6	1.6	III	II
11	23	57	61	5.6	3.0	IV	II
12	26	7	8	3.9	1.6	III	I
13	25	22	37	6.9	2.5	I	I

position was imported directly from the computer and established a fixation aid on the cross table. Using this fixation aid, the encoding position (stylus enters fixation) could be locked 3-dimensional in the patient's mouth with Apple bite registration material on A-silicone basis under pressure control (10–30 N) [9, 18].

Based on the mounted casts in the articulator the mandibular DIR-splint was produced in the Fundamental laboratory (Society for Functional Diagnostics DIR System GmbH & Co. KG). The DIR-splint consisted of a right and a left bite block covering only the premolar and molar teeth, whereas the bite blocks were connected with a metal-free lingual bow for MRI-compatibility (see Fig. 1). This is different from a conventional mandibular stabilization splint. In general, the occlusal concept favoured harmonic centric stops in RCP and unilateral occlusal guidance. Occlusal discrepancies; if they had been existed, were adjusted, but distinct discrepancies or malocclusion were not present in our cases.

The main differences between a DIR mandibular splint and a “conventional” mandibular stabilization splint are the occlusal covering without the mandibular front teeth in an aesthetic

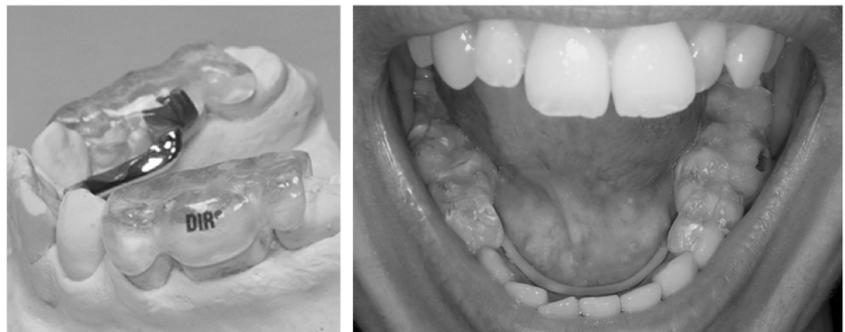
minimal design. Furthermore, the DIR-splint should be worn as often as possible, 24 h a day.

Subjects were instructed to use the splint all day as often as possible, with the exception of ingestion. Overall, wearing time comprised 19 h/day (± 0.96 h/day), for approximately 12 weeks (average, 88 days). Over this period, patients were allowed to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), which was controlled by a later questionnaire.

Evaluation of temporomandibular muscle activity

We measured the EMG bilaterally of the region of the masseter muscles with bipolar surface electrodes. These electrodes (diameter 14 mm; centre to centre 20 mm; Noraxon Dual Elektrodes, Noraxon, Scottsdale, AZ, USA) have been placed in the longitudinal axis of the masseter muscles. The reference electrode was applied on the right mastoid region. EMG signals were differentially intensified (EMG-8 Bluetooth Measuring System for Recording Muscle Activity of Zebris Medical, Isny, Germany) and sampled at 1,000 Hz per channel. Data

Fig. 1 Left: Conventional DIR-splint on the cast adjusted bite blocks only in the molar and premolar region without covering the front teeth; right: “fMRT” DIR-splint with a metal-free, acrylic lingual bow as adjusted for an individual



analysis was done with WinJaw software (Zebris Medical, Isny, Germany). Firstly, we measured the muscle activity at rest in a relaxed mandibular position and in occlusion with and without the incorporated splint. Secondly, the patients should perform maximal voluntary teeth clenching (MVC) on an inserted cotton pad. The signals were averaged, with muscle activity valued as the root mean square (RMS) of the amplitude and again averaged over both sides. Figure 1 shows the splint used and an example of the Gothic arch technique to find out the optimal therapeutic splint position of lower and upper jaw.

Kinematographic measurements

For recording, we used an ultrasonic-based measuring system, the Jaw Motion Analyser (JMA, Zebris Medical, Isny, Germany). This device functions as a navigation system by applying a sampling frequency of 80 Hz. We acquired the position of the mandible in space and time in relation to arbitrary reference planes. The jaw was opened from the intercuspal position three times up to the maximal mouth opening and closed again. In healthy and relaxed individuals, right and left condyle move almost symmetrically forward and downward. Changes in one or both condyle paths lead to an asymmetrical rotational slewing of the intercondyle axis to the right and/or left side [19].

During mandible opening and closing movements, we measured the maximal angles of rotation and averaged them for PRE, POST1 and POST2 measurements. The greater the angle of rotation is, the more the asymmetry of condylar movements. An angle of 0° shows an ideal physiological situation. Differences in asymmetry (absolute values of condylar angle) per time (PRE-POST1, PRE-POST2, POST1-POST2) were calculated whereas positive results showed an improvement of symmetry and negative results indicated decrease of symmetry during therapy.

Measurement intervals

Data were assessed in a longitudinal study with three time points: PRE-measurement at the beginning of therapy while the DIR-splint was inserted, POST1-measurement after a period of approximately 2 weeks, and POST2-measurement after 3 months at the end of the treatment. PRE—after first fMRI and JMA measurements (day 6 until 0) the splint was installed and started to wear (day 0). POST1—fMRI measurements after an average of 22 ± 9 days and JMA measurements after an average of 16 ± 8 days. POST2—fMRI measurements after an average of 85 ± 4 days and JMA measurements after an average of 88 ± 3 days (see Fig. 2 for a flow diagram).

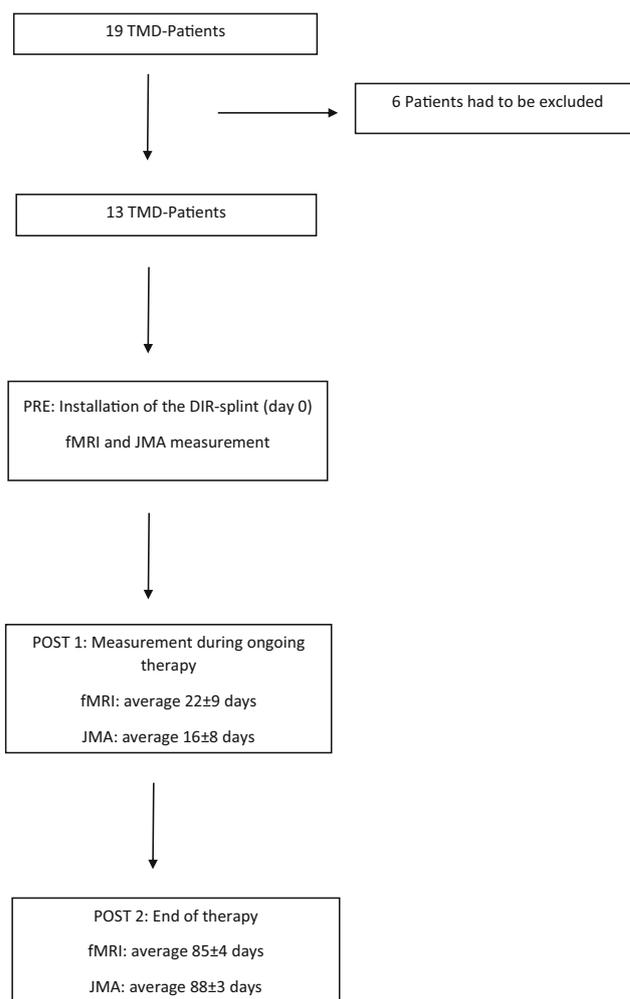


Fig. 2 Flow diagram of the study

fMRI paradigm

Patients were instructed to perform the tasks first outside of the MRI-scanner. They opened and closed their jaw in a relaxed manner during the “occlusion” task at a predefined frequency of 1 Hz (visual pacing by a pulsating point, shown during both rest and activity). In the “splint” task, the same jaw movements were performed on the inserted splint. The “tube” task was used for controlling performance during occlusion. During this task, subjects had to perform the same movements on an inserted tube connected to a pressure transducer (Varioport, Becker Meditex, Karlsruhe, Germany). This task was installed to compare frequency and force intensity between the three measurements.

All tasks were performed in a blocked design consisting of nine blocks, each lasting 20 s (10 scans) summing up to a scanning time per task of 3 min.

Patients were placed in the scanner in supine position and with hearing protection. In order to keep down movement artefacts, the head of the patient was fixed in the head coil with special cushions. Performance control (“tube” task) was

placed first in the paradigms. Following tasks (“occlusion” and “splint”) were pseudorandomized, to avoid habituation effects. Participants were asked to follow the visual stimuli on a translucent screen by means of a mirror attached to the head coil of the scanner.

fMRI scanning

All measurements were performed with a 3 T scanner (Siemens Verio, Erlangen, Germany) equipped with a 32-channel head coil. The functional images consisted of echo-planar images (EPI, 30 slices) with a repetition time (TR) of 2000 ms, an echo time (TE) of 30 ms, a flip angle α of 90° and field of view (FOV) of $192 \times 192 \text{ mm}^2$. The first two volumes of each session were discarded to allow for T1 equilibration effects. Thirty-four phase and magnitude images were acquired in the same FOV by a gradient echo sequence with TR = 488 ms, TE (1) = 4.92 ms, TE (2) = 7.38 ms, and $\alpha = 60^\circ$ to calculate a field map aiming at correcting geometric distortions in the EPI images. Additionally, we measured a T1-weighted high-resolution structural whole head image using a three-dimensional Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo sequence (MPRage, TR = 1690 ms, TE = 2.52 ms, 176 sagittal slices, voxel size $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$).

Data reduction

Spatial pre-processing and data analysis for the MRI/fMRI data were performed with SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) implemented in MATLAB (MathWorks Inc., Natick, MA, USA). Unwarping of geometrically distorted EPIs was performed in the phase encoding direction using the FieldMap Toolbox. Each time series was realigned and resliced after unwarping in phase encoding direction (anterior/posterior). The T1-weighted fMRI scans were coregistered to the functional images, segmented and normalized into the Montreal Neurological Institute (MNI) space, which allowed the pre-post comparison and the usage of anatomical masks. EPIs were smoothed with a Gaussian filter of 6 mm full width half maximum (FWHM) to correct intensity inhomogeneity and a high-pass filter with a cut-off of 128 s was applied to correct low-frequency components.

Statistical analysis

For first-level effect, event intervals within each trial were modelled as boxcar functions convolved with a canonical hemodynamic response function. For each subject each condition (occlusion, splint) was modelled for each time point (PRE, POST1, POST2). Contrast images of each participant were then used for group statistics calculated as random-effects analysis at second level, which takes variance between

participants into account. We used an ROI approach correcting for multiple comparisons within the ROIs with $p < 0.05$ (family-wise error; FWE). For the ROI analysis, we selected areas known to be involved in the processing of pain (insula, S1, S2 and cingulate cortex), but also areas processing sensorimotor control of occlusal movements (M1, superior parietal lobe, SMA, cerebellar hemispheres). For this purpose, we used the ANATOMY Toolbox. If there were no suitable masks available (anterior/posterior insula, cerebellum lobe VI, anterior cingulum), we referred our analysis to Neuromorphometrics and the Automated Anatomical Labelling software (AAL).

fMRI activation differences over time (“PRE minus POST1”, “PRE minus POST2” and “POST1 minus POST2”) were compared for each task (“occlusion” and “splint”) separately using paired *t* tests. Furthermore, changes occurring between tasks (“occlusion minus splint” and “splint minus occlusion”) were analysed for each point of therapy (“PRE”, “POST1” and “POST2”) also using paired *t* tests. The “tube” task was only assessed to investigate the participants’ performance and to balance that during time.

Linear regression was performed for detecting associations between changes in clinical data (pain changes, rotation angle) and fMRI activation during occlusal movements over time in the preselected ROIs.

Changes of pain intensity during rest and movement (10 occlusion movements) were scored using a pain diary (collected by visual analogue scale; VAS 0–100). Values were averaged per participant for PRE (day 1 + 2), POST1 (day 14 + 15), and POST2 (week 11) scores and compared them using paired *t* tests. Changes in the angle of rotation (symmetry of condylar movements) in the relaxation test and during MVC were assessed with a Wilcoxon test since data were not normally distributed. Performance control (“tube” task) was evaluated using homemade scripts for performance control running under MATLAB version 7.4. Repeated measures ANOVA (SPSS, version 20.0) were used to find possible differences in frequency and amplitude of the bite between the three measuring times.

Results

Pain ratings, EMG, kinematography and performance

Relief in pain after therapy was greater for movement pain than for resting pain. Over the course of therapy, the average pain ratings dropped from the PRE measurement (movement pain, 25 points; rest pain, 19 points) to POST1 (movement pain, 10 points; rest pain, 9 points) and were on a stable level until the end of therapy (POST2 (movement pain, 11 points; rest pain, 7 points). The greatest change in sensation of pain happened in the first period of therapy (PRE to POST1

measurement). Here, movement pain equalled 60% pain decrease ($t(12) = 2.79$; $p < 0.05$) and resting pain equalled 53% pain decrease ($t(12) = 2.25$; $p < 0.05$).

In the relaxation test, the average EMG muscle activity of the masseter muscles showed only a trend for a reduction over therapy (PRE, 10.06 μ V; POST1, 10.17 μ V; POST2, 7.69 μ V (POST1-POST2, $U = -1.36$; n.s.; PRE-POST2, $U = -0.55$, n.s.)). There were no significant changes in biting force (PRE, 414.97 μ V; POST1, 390.83 μ V; POST2, 380.50 μ V) during maximal voluntary teeth clenching (MVC). The angle of rotation showed a slight trend for a reduction from 2.61° (PRE), to 2.64° (POST1), to 2.19° (POST2) over the course of therapy (PRE-POST2, $U = -1.57$, n.s.; POST1-POST2: $U = -1.41$, n.s.). Performance control (“tube” task), controlled by biting on an inserted tube connected to a pressure conductor, showed no significant differences between the three measurements (PRE, POST1, POST2), neither for performance frequency ($F(13) = 2.58$; n.s.) nor for pressure amplitude ($F(13) = 0.27$; n.s.).

fMRI data

Comparison over time (PRE minus POST2) for the “occlusion” task showed a significant decrease of activation in the right S1 ($t = 4.59$; MNI coordinates (x, y, z): 36, -27, 40). Over the second period of therapy (POST1 minus POST2) for the “occlusion” task, there was a decrease in the left S1 ($t = 5.69$; -51, -27, 40), in left S2 ($t = 5.65$; -51, -27, 20), in left anterior insula ($t = 4.43$; -, 12, 8), and left posterior insula ($t = 4.44$; -39, -12, 4).

Using the splint initially resulted in a reduction of activation in left M1 ($t = 7.31$; -51, -3, 32) and right anterior insula ($t = 4.79$; 39, 12, 8; “occlusion minus splint” task; PRE-condition; Fig. 3). This difference in brain activation for occlusal movements with and without wearing a splint vanished over time. Table 2 provides an overview on the fMRI results of the study. Linear regression revealed a positive association

between fMRI signal change over the first period of therapy (PRE minus POST1) with pain intensity. This decrease of fMRI activation with pain reduction was relevant for left anterior insula ($t = 4.81$; -33, 6, -16; see Fig. 4) and left cerebellar hemisphere (Larsells lobule VI; $t = 3.37$; -21, -60, -16).

Discussion

The main finding in our study is that a DIR splint therapy about 3 months in TMD patients went along with a subjective pain relief and decreased fMRI activation in the primary and secondary somatosensory cortex and in the left anterior and posterior insula. In addition, the reduction of pain ratings was associated with an fMRI activation decrease in the left anterior insula and in the left cerebellum. These results partially confirming results reported for upper jaw splints in these patients before [7].

Furthermore, we demonstrated that the incorporated splint economizes the activation in the left primary motor cortex and in the right insular cortex when first deployed.

However, and contrarily to the study using upper jaw splints [7] for therapy of TMD-pain, we did not observe a relevant effect for masticatory muscle relaxation in rest and in maximal occlusal muscle tension in occlusion over therapy. In addition, although we now assessed over a relevant longer time period (3 months), we were not able to identify a significant modification of left/right-condylar coordination symmetry over therapy.

Activation of somatosensory cortex, insular cortex and anticipation of pain

The network of pain processing and integration includes discriminative cortex areas like S1 and S2, as well as affective regions such as the anterior insular cortex, anterior cingulum

Fig. 3 DIR-splint effects at the beginning of the therapy (“occlusion minus splint” task; PRE-condition). When the DIR-splint was first deployed, we found an economization in the **a** left primary motor cortex ($t = 7.31$; -51, -3, 32) and in the **b** right anterior insular cortex ($t = 4.79$; 39, 12, 8)

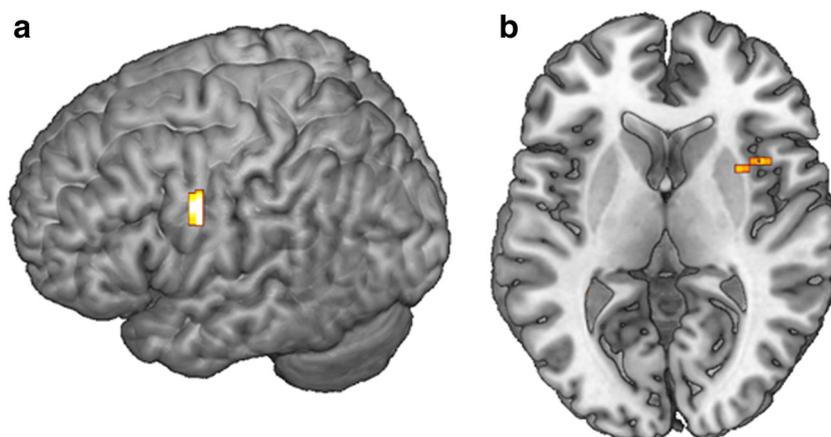


Table 2 Reduction of fMRI-activation over the second part of therapy (“occlusion” POST1 – POST2)

Anatomical structure	MNI coordinates (maxima)			<i>t</i> value	<i>p</i> value*
	x	y	z		
Left primary somatosensory cortex (S1)	– 51	– 27	40	5.69	0.009
Left secondary somatosensory cortex (S2)	– 51	– 27	20	5.65	0.012
Left posterior insula	– 39	– 12	4	4.44	0.032
Left anterior insula	– 30	12	8	4.43	0.056

**FWE*, family-wise error correction for the respective mask

and prefrontal cortex [14]. The anterior insular cortex represents the integration of painful experience [20, 21] and anticipation of pain, on the basis of previous painful experiences [22]. At neurotransmitter level, changes for TMD patients in the insula have been described [23]. In an earlier study [7] our group showed that reduced painful experience during maxillary splint treatment of TMD-Patients went along with a decreased fMRI activation of the anterior insular. These results were partially confirmed by the current study of mandibular splint therapy in TMD patients. Again, this DIR-splint therapy resulted in a decrease in anterior insular fMRI activation in association to pain reduction. Additionally, following patients over 3 months, we found that the largest decrease in pain took place in the first 2 weeks of therapy. The pain level for the following 9 weeks of therapy in contrast was relatively unchanged.

In addition to the decrease in the insular, we found a decrease of activity in S1 and S2 in a later time period, which was not associated with pain decrease, but might follow changes in pain sensation. Ichesco et al. [24] demonstrated enhanced connectivity in TMD patients between the anterior insula and other brain regions, including S2. Via this interconnection, late effects of mandibular jaw therapy in TMD might be transmitted. This later decrease in activity in S2 might

follow first effects in insular fMRI activation increase in association to pain reduction.

Sensorimotor activity using the splint

Different functional neuroimaging studies described cerebral representation maps of occlusal movements on natural teeth in sensorimotor areas (S1/M1), in insular cortex, in thalamus and in the cerebellum [25–28].

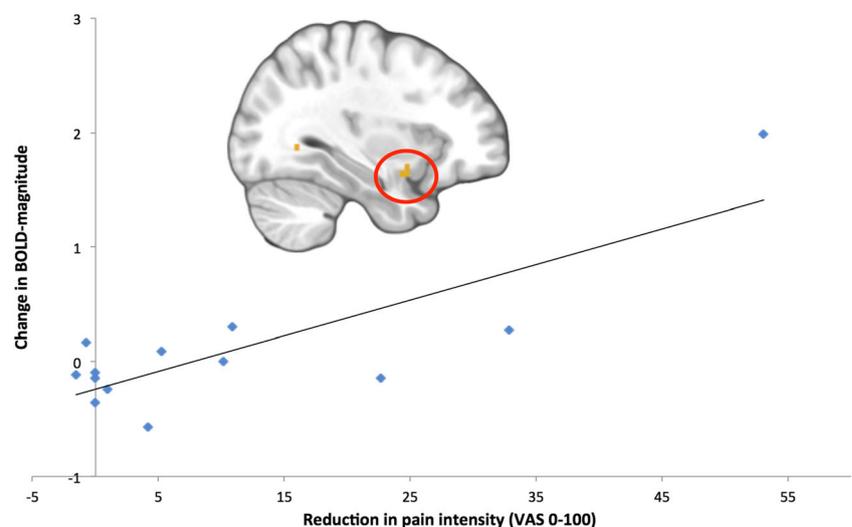
Occlusal movements on stabilization splints alter cerebral activation in healthy volunteers, decreasing activity in sensorimotor regions and regions of pain processing, leading to an economization of areas involved in jaw movements [12, 29].

In our study, we demonstrated an economization in the region of M1 and in the right anterior insular cortex in TMD patients by integrating a mandibular DIR splint. It can be assumed that a decrease in activity in M1 leads to less painful jaw movements and thus to a decrease in activity in the representation area of the anterior insula.

EMG and kinematography

Results of the EMG and kinematographic measurements provided no significant changes in our study. Only a slight

Fig. 4 Correlation changes in BOLD (blood oxygenation level-dependent) in left anterior insula and pain. Pain decrease in the first period of therapy (PRE–POST1) was associated with a decrease in activation in left anterior insula ($R^2 = 0.674$; MNI coordinates, – 33, 6, – 16)



tendency towards the end of treatment was seen in a decrease of the angle of rotation, which is equivalent to an improved symmetry in condyle movements. This angular decrease was observed by Lickteig et al. [7] in a much shorter treatment interval for maxilla splint usage in TMD patients. A bite force recovery, representing an increase in EMG amplitudes during maximal bite force (MVC), could not be proven for the DIR splint. A better relaxation, indicated by lower EMG amplitudes during relaxation, was either not observed in our study. Both parameters showed only a tendency after 3 months of therapy. Various studies have shown that EMG parameters (relaxation, MVC) are altered in TMD patients compared with healthy controls [30, 31] and especially the biting force reduction during MVC is an avoidance strategy for painful chewing and occlusal movements [32]. However, Holmgren et al. [33] did not detect significant changes in EMG parameters after splint therapy. In addition, there is some conflicting discussion on whether TMD patients can be distinguished from healthy volunteers by EMG examinations [34]. Therefore, it might need larger samples to convincingly demonstrate EMG-changes after splint therapy. On the other hand, it might also be possible that the DIR-splint has only a small effect on masticatory musculature and jaw movements.

Limitations

One limitation is the low sample size with 13 patients included in the analyses.

It might be proposed that the restriction on female participants is another limitation but we intended to homogenize sex in the sample because there is a high bias for female patients in TMD [35]. By using a control group or a waiting study design the therapy effect could have been better controlled for. In addition, some of the patients received a pre-treatment which might have also had an impact on pain reduction and fMRI results. Outcome might also be affected by the high dropout rate in this therapy study. Finally, the patients in our study showed relatively large differences in the severity of TMD symptoms, ranging from mild to serious complaints. Therefore, it was not possible to consistently refrain from pain medications in all patients.

Conclusion

A 3-month DIR splint therapy in TMD patients resulted in a decrease in pain sensation and circumscribed fMRI activation decrease. Within the limitations of this pilot study, reduction in both discriminative (primary and secondary somatosensory cortex) and affective (anterior insula) areas for pain processing suggest that altered pain anticipation is critical for the therapeutic effects of mandibular splint therapy after TMD. These findings partially confirm the results of maxillary splints in

TMD patients. The neuronal processes, the clinical and muscular changes, as well as a direct comparison between maxillary and mandibular splints should be investigated in further studies.

Acknowledgements We would like to thank “Fundamental” for preparing the individual adjusted splints. L.M. and K.B. were supported by the “Deutsche Forschungsgemeinschaft” (LO 795/25-1; KO 1598/6-1).

Funding information Fundamental prepared the individual adjusted splints. L.M. and K.B. were supported by the “Deutsche Forschungsgemeinschaft” (LO 795/25-1; KO 1598/6-1).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. John M, Hirsch C, Reiber T, Demand T, Implications PH (2001) Häufigkeit, Bedeutung und Behandlungsbedarf kranio-mandibulärer Dysfunktionen. *Z Gesundheitswiss J Public Heal* 9:136–155
2. Schindler HJ, Hugger A, Kordaß B, Türp JC (2014) Splint therapy for temporomandibular disorders: basic principles Grundlagen der Schienentherapie bei Myoarthropathien des Kausystems. *Z Kranio-mandibuläre Funktion* 6:207–230
3. Macfarlane TV, Kenealy P, Kingdon HA, Mohlin BO, Pilley JR, Richmond S et al (2009) Twenty-year cohort study of health gain from orthodontic treatment: temporomandibular disorders. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. American Association of Orthodontists 135:692.e1–692.e8
4. Al-Ani Z, Gray RJ, Davies SJ, Sloan P, Glennly A-M (2005) Stabilization splint therapy for the treatment of temporomandibular myofascial pain: a systematic review. *J Dent Educ* 69:1242–1250
5. Ommerborn MA, Kollmann C, Handschel J, Depprich RA, Lang H, Raab WHM (2010) A survey on German dentists regarding the management of craniomandibular disorders. *Clin Oral Investig* 14: 137–144
6. Pficer JK, Dodic S, Lazic V, Trajkovic G, Milic N, Milicic B (2017) Occlusal stabilization splint for patients with temporomandibular disorders: meta-analysis of short and long term effects. *PLoS One* 12:1–21
7. Lickteig R, Lotze M, Kordass B (2013) Successful therapy for temporomandibular pain alters anterior insula and cerebellar representations of occlusion. *Cephalalgia* 33:1248–1257
8. Zonnenberg AJJ, Mulder J (2014) The efficacy of a specific stabilization splint. *Cranio - J Cranio-mandib Pract* 32:68–74
9. Linsen SS, Stark H, Klitzschmüller M (2013) Reproducibility of condyle position and influence of splint therapy on different registration techniques in asymptomatic volunteers. *Cranio* 31:32–39

10. He SS, Li F, Song F, Wu S, Chen JY, He N et al (2014) Spontaneous neural activity alterations in temporomandibular disorders: a cross-sectional and longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 278:1–10
11. Otsuka T, Watanabe K, Hirano Y, Kubo K, Miyake S, Sato S et al (2009) Effects of mandibular deviation on brain activation during clenching: an fMRI preliminary study. *Cranio - J Craniomandib Pract* 27:88–93
12. Lotze M, Lucas C, Domin M, Kordass B (2012) The cerebral representation of temporomandibular joint occlusion and its alternation by occlusal splints. *Hum Brain Mapp* 33:2984–2993
13. Takahashi T, Miyamoto T, Terao A, Yokoyama A (2007) Cerebral activation related to the control of mastication during changes in food hardness. *Neuroscience* 145:791–794
14. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK (2005) Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9:463–484
15. Schiffman EL, Ohrbach R, Truelove E et al (2010) The research diagnostic criteria for temporomandibular disorders. V: methods used to establish and validate revised axis I diagnostic algorithms. *J Orofac Pain* 24:63–78
16. Smith BH, Penny KI, Purves AM, Munro C, Wilson B, Grimshaw WJ et al (1997) The chronic pain grade questionnaire: validation and reliability in postal research. *Pain* 71:141–147
17. Kropmans TJB, Dijkstra PU, Van Veen A, Stegenga B, De Bont LGM (1999) The smallest detectable difference of mandibular function impairment in patients with a painfully restricted temporomandibular joint. *J Dent Res* 78:1445–1449
18. Linsen SS, Stark H, Matthias A (2012) Changes in condylar position using different types of splints with and without a chinstrap: a case-control study. *Cranio - J Craniomandib Pract* 30:25–31
19. Kordass B, Hugger A, Bernhardt O (2012) Correlation between computer-assisted measurements of mandibular opening and closing movements and clinical symptoms of temporomandibular dysfunction. *Int J Comput Dent [Internet]* 15:93–107
20. Brown CA, Seymour B, El-Deredy W, Jones AKP (2008) Confidence in beliefs about pain predicts expectancy effects on pain perception and anticipatory processing in right anterior insula. *Pain [Internet]*. International Association for the Study of Pain 139: 324–332
21. Friebl U, Eickhoff SB, Lotze M (2011) Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *Neuroimage [Internet]*. Elsevier Inc. 58:1070–1080
22. Dubé AA, Duquette M, Roy M, Lepore F, Duncan G, Rainville P (2009) Brain activity associated with the electrodermal reactivity to acute heat pain. *Neuroimage [Internet]*. Elsevier Inc. 45:169–180
23. Gerstner GE, Gracely RH, Deebajah A, Ichesco E, Quintero A, Clauw DJ et al (2012) Posterior insular molecular changes in myofascial pain. *J Dent Res* 91:485–490
24. Ichesco E, Quintero A, Clauw D, Peltier S, Sundgren PM, Gerstner GE et al (2012) Altered functional connectivity between the insula and the cingulate cortex in patients with TMD – a pilot study. *Headache* 52:441–454
25. Takada T, Miyamoto T (2004) A fronto-parietal network for chewing of gum: a study on human subjects with functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 360:137–140
26. Tamura T, Kanayama T, Yoshida S, Kawasaki T (2003) Functional magnetic resonance imaging of human jaw movements. *J Oral Rehabil* 30:614–622
27. Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K et al (2002) Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res [Internet]* 81:743–746
28. Shinagawa H, Ono T, Honda E, Sasaki T, Taira M, Iriki A et al (2004) Chewing-side preference is involved in differential cortical activation patterns during tongue movements after bilateral gum-chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res* 83:762–766
29. Kordass B, Lucas C, Huetzen D, Zimmermann C, Gedrange T, Langner S et al (2007) Functional magnetic resonance imaging of brain activity during chewing and occlusion by natural teeth and occlusal splints. *Ann Anat* 189:371–376
30. Liu ZJ, Yamagata K, Kasahara Y, Ito G (1999) Electromyographic examination of jaw muscles in relation to symptoms and occlusion of patients with temporomandibular joint disorders. *J Oral Rehabil* 26:33–47
31. Manfredini D, Cocilovo F, Favero L, Ferronato G, Tonello S, Guarda-Nardini L (2011) Surface electromyography of jaw muscles and kinesiographic recordings: diagnostic accuracy for myofascial pain. *J Oral Rehabil* 38:791–799
32. Santana-Mora U, Cudeiro J, Mora-Bermúdez MJ, Rilo-Pousa B, Ferreira-Pinho JC, Otero-Cepeda JL et al (2009) Changes in EMG activity during clenching in chronic pain patients with unilateral temporomandibular disorders. *J Electromyogr Kinesiol [Internet]* Elsevier Ltd 19:e543–e549
33. Holmgren K, Sheikholeslam A, Riise C, Kopp S (1990) The effects of an occlusal splint on the electromyographic activities of the temporal and masseter muscles during maximal clenching in patients with a habit of nocturnal bruxism and signs and symptoms of craniomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 17:447–459
34. Al-Saleh MAQ, Armijo-Olivo S, Flores-Mir C, Thie NMR (2012) Electromyography in diagnosing temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc* 143:351–362
35. Macfarlane TV, Kenealy P, Kingdon HA, Mohlin BO, Pilley JR, Richmond S, Shaw WC (2009) Twenty-year cohort study of health gain from orthodontic treatment: temporomandibular disorders. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 135:692e1–692e8

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.