

Aus der Abteilung für Funktionelle Bildgebung
(Leiter: Univ. - Prof. Dr. Martin Lotze)
des Instituts für diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. Norbert Hosten)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald



**Veränderungen der grauen Substanz des Gehirns bei craniomandibulärer Dysfunktion
(CMD) bei einer Populationskohorte und drei klinischen Probandengruppen**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der
Universitätsmedizin
der
Universität Greifswald
2022

vorgelegt von:
Nikolai Grimm
geb. am: 26.03.1988
in: Ludwigsburg

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

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

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Teipel

Ort, Raum: Greifswald, Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie,

Demonstrationsraum F0.23, 1. Bauabschnitt

Tag der Disputation: Montag, 28. November 2022

Inhaltsverzeichnis

1	Tabellenverzeichnis	5
2	Abbildungsverzeichnis	6
3	Abkürzungsverzeichnis	7
4	Einleitung	8
4.1	Zielsetzung & Motivation	8
4.2	Grundlagen der craniomandibulären Dysfunktion	9
4.3	Schmerzen und Nozizeption	10
4.3.1	Thalamokortikales nozizeptives System und Schmerzmatrix	11
4.3.2	Chronischer Schmerz	12
4.4	Chronischer Schmerz und Gehirnstruktur	12
4.4.1	Chronische Rückenschmerzen	13
4.4.2	Craniomandibuläre Dysfunktion	14
5	Material	15
5.1	Patienten und Probanden	15
5.1.1	SHIP Kohorte	15
5.1.2	Klinische Kohorte	16
5.2	MR-Bildgewinnung.....	18
5.2.1	SHIP Kohorte	18
5.2.2	Klinische Kohorte	18
5.3	Software	18
5.3.1	Verarbeitung der MR-Daten	18
5.3.2	Verarbeitung der Fragebogen-Daten	18
6	Methoden.....	19
6.1	VBM-Grundlagen und Vorbereitung.....	19
6.1.1	Segmentierung.....	20
6.1.2	Normalisierung.....	20
6.1.3	Glättung	21
6.2	VBM Statistische Auswertung	22
6.2.1	Ganzhirn-Analyse	23

Inhaltsverzeichnis

6.2.2	ROI-Ansatz.....	23
7	Ergebnisse	25
7.1	Klinische Kohorte	25
7.2	SHIP Kohorte.....	26
7.3	Lineare Regressionsanalysen.....	26
8	Diskussion	27
8.1	Chronischer Schmerz und dessen Auswirkungen auf die Gehirnstruktur.....	27
8.2	Schlusswort	33
9	Zusammenfassung.....	34
10	Literaturverzeichnis	35
11	Eidesstattliche Erklärung	41
12	Lebenslauf.....	42
13	Danksagung	43
14	Publikation	44
14.1	Abstract	44

1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Merkmale der bevölkerungsbasierten Stichprobe und ihrer Kontrollgruppe.....	16
Tabelle 2: Merkmale der klinischen Stichprobe und ihrer Kontrollgruppe.....	17

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: T1-gewichtete MRT-Aufnahme	20
Abbildung 2: Design Matrix für beide Stichproben.....	22
Abbildung 3: ROI-Maske	23
Abbildung 4: Ergebnisse für die geringeren Volumina der grauen Gehirns substanz	25
Abbildung 5: Darstellung der GMV-Differenzen	26

3 Abkürzungsverzeichnis

ACC.....	Anteriorer cingulärer Cortex
ALE	Activation Likelihood Estimation
CAT	Computational Anatomy Toolbox
CMD	Craniomandibuläre Dysfunktion
FWE	Family Wise Error Rate
GMV	Gray Matter Volume
IQR.....	Image Quality Rate
MNI	Montreal Neurological Institute
mPFC	Medialer präfrontaler Cortex
MPRAGE	Magnetization prepared rapid gradient echo
NRS.....	Numerische Ratingskala
ROI.....	Region of Interest
SHIP	Study of Health in Pomerania
SPM	Statistical Parametric Mapping
TIV	Total Intracranial Volume
VAS.....	Visuelle Analogskala
VBM.....	Voxelbasierte Morphometrie

4 Einleitung

4.1 Zielsetzung & Motivation

Zahlreiche chronische Schmerzsyndrome werden mit einer Veränderung des Volumens der grauen Substanz (GMV) des Gehirns in spezifischen Arealen in Verbindung gebracht. Generell scheint es sowohl auf die Art des Schmerzes, dessen Intensität, die betroffene Körperregion sowie zahlreiche weitere Einflussfaktoren anzukommen.

Bei teils uneinheitlichen Forschungsergebnissen konnten jedoch bislang noch keine eindeutigen Zusammenhänge gefunden werden. Die craniomandibuläre Dysfunktion (CMD) bietet als Entität von orofacialen, teils chronisch verlaufenden Schmerzsyndromen eine Möglichkeit, Schmerzen von meist leichter bis mittlerer Intensität bei gleichzeitig verhältnismäßig hohen Fallzahlen auf etwaige morphologische Veränderungen der Gehirnstruktur zu untersuchen.

Murray et al. (2011) haben Probanden mit zwei orofacialen Schmerzsyndromen, craniomandibuläre Dysfunktion im Vergleich zur Trigeminusneuralgie, untersucht. Dabei schien die craniomandibuläre Dysfunktion im Gegensatz zur Trigeminusneuralgie keine morphologischen Veränderungen zu verursachen. Die Fallzahlen waren jedoch zu gering, um allgemeingültige Aussagen treffen zu können.

Um hohe Fallzahlen in unseren Untersuchungen erreichen zu können, wurden zwei Kohorten rekrutiert.

Einerseits konnte auf Daten der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) zurückgegriffen werden und somit eine populationsbasierte Stichprobe untersucht werden, andererseits eine klinische Kohorte mit Individuen, welche unter CMD leiden.

Vorteil der populationsbasierten Kohorte war hierbei das Erreichen einer hohen Teilnehmeranzahl sowie eine bezüglich Alter und Geschlecht heterogene Gruppe.

Bei der klinischen Kohorte erfolgte zusätzlich die Validierung des Vorhandenseins einer craniomandibulären Dysfunktion durch einen erfahrenen Zahnarzt. In Zusammenschau ermöglicht der duale Ansatz aus populationsbasierter und klinischer Kohorte die Untersuchung einer breiten Datenbasis bei hoher Datenqualität.

Die klinische Kohorte wurde in Zusammenarbeit mit der Zahnklinik Greifswald rekrutiert.

Zur Untersuchung setzten wir voxelbasierte Morphometrie (VBM) als gängige Methode der In-vivo-Verfahren unter Verwendung von T1-gewichteten MRT-Bilddaten ein, um eine

klinische Stichprobe (bestehend aus insgesamt 47 Patientinnen mit CMD) und eine bevölkerungsbasierte Stichprobe (bestehend aus 57 Teilnehmern mit CMD-Schmerzen) und deren schmerzfreie, alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppen auf etwaige Strukturveränderungen des Gehirns unter folgenden Fragestellungen zu untersuchen:

1. Gibt es relevante Veränderungen der grauen Gehirnsubstanz bei CMD-Patienten, wenn die Auswirkung auf die graue Gehirnsubstanz über das gesamte Gehirn für jede Kohorte gegen Teilnehmer ohne chronische Schmerzen getestet wird?
2. Können Veränderungen der grauen Gehirnsubstanz festgestellt werden, wenn in einem ROI-basierten-Ansatz (Region of Interest) gezielt diejenigen Bereiche untersucht werden, für die bereits Veränderungen bei anderen chronischen Schmerzsyndromen beschrieben wurden?
3. Zeigen Patienten relevante Assoziationen zwischen Schmerzintensität und grauer Gehirnsubstanz-Abnahme in den jeweiligen ROIs?

Die Ergebnisse der Untersuchung wurden am 30. Januar 2021 im Journal of Pain veröffentlicht (Domin & Grimm et al., 2021) und sind unter der DOI 10.1016/j.jpain.2021.01.003 elektronisch abrufbar.

4.2 Grundlagen der craniomandibulären Dysfunktion

Craniomandibuläre Dysfunktion (CMD) beschreibt eine komplexe, oft chronisch verlaufende schmerzhafte Symptomatik im Bereich des Kausystems, die multifaktoriell bedingt und zum aktuellen Zeitpunkt wissenschaftlich noch nicht vollständig verstanden ist. Mit der Entwicklung von CMD in Verbindung gebracht werden sowohl psychologische Faktoren wie Stress, stressinduziertes Zähneknirschen, Angstzustände und Depressionen (Dworkin et al., 2002; Riley et al., 2011) als auch neurophysiologische Gegebenheiten wie erhöhte Muskelspannung, fehlende Symmetrie okklusaler Bewegungen und lokale Gelenkpathologien wie Diskusverletzungen sowie traumatische Ereignisse (Fearon & Serwatka, 1983; Martins et al., 2010; Okeson & de Kanter, 1996; Stein et al., 1982). Bei der Anamnese und klinischen Untersuchung fallen vor allem die Angabe von Kaumuskel- und Kiefergelenksschmerzen sowie

eine verminderte Bewegungsfreiheit des Unterkiefers, teilweise mit Krepitationen, oder auch ein asymmetrischer Ablauf der Kieferöffnung auf (Liu & Steinkeler, 2013).

Die Prävalenz der CMD liegt bei etwa 8 % (Gesch et al., 2004; Magnusson et al., 2000; Wahlund, 2003). Die Charakteristik des Schmerzes bei CMD wird klassischerweise als dumpf, konstant und in seiner Intensität variierend beschrieben (Mehta et al., 1984).

4.3 Schmerzen und Nozizeption

Die Internationale Gesellschaft zur Erforschung des Schmerzes (International Association for the Study of Pain) beschreibt Schmerz in ihrer 2020 überarbeiteten Definition als „eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschäden verbunden ist oder dieser ähnelt.“ (Raja et al., 2020).

Evolutionsbiologisch stellen akute Schmerzen ein überlebenswichtiges Warnsignal dar, das bei unmittelbarer Gefahr von Gewebsschädigung auftritt und das Individuum motivieren soll, sich dem schädigenden Stimulus zu entziehen, beziehungsweise geschädigtes Gewebe bis zur Ausheilung zu schonen. Diese schmerzauslösenden Reize werden in einem eigenen Sinnessystem, dem nozizeptiven System, erkannt und bis zur bewussten Wahrnehmung hin weiterverarbeitet. Dieses komplexe System kann jedoch auch selbst erkranken und fälschlicherweise zur Wahrnehmung von Schmerzen führen.

Nozizeption an sich beschreibt die Registrierung von Reizen, die den Körper potenziell oder tatsächlich schädigen. Die Aufnahme der Reize geschieht durch freie Nervenendigungen, den sogenannten Nozizeptoren, die in fast jedem Gewebe des Körpers vorkommen und gewebschädigende (noxische) Reize erkennen. Dies können mechanische, thermische oder chemische Reize sein. Haben Nozizeptoren einen noxischen Reiz aufgenommen, wird dieser via C- und A δ -Fasern synaptisch auf nozizeptive Neurone des Rückenmarks für Gewebe im Bereich des Rumpfes sowie der Extremitäten, beziehungsweise der Trigeminuskern für den Kopfbereich, projiziert. Über afferente Schmerzfasern im Rückenmark und Hirnstamm gelangt dieser Reiz in das nozizeptive thalamokortikale System.

Erst hier entsteht die Sinneswahrnehmung Schmerz. Vom thalamokortikalen System descendierende Bahnen modulieren auf Ebene des Rückenmarks und Hirnstamms die Weiterleitung von Reizen im Sinne einer Hemmung oder Bahnung (Schaible, 2019).

4.3.1 Thalamokortikales nozizeptives System und Schmerzmatrix

Schmerz als Sinnesempfindung entsteht grundsätzlich erst im thalamokortikalen System.

Je nach Grundlage der Schmerzwahrnehmung kann zwischen physiologischem und pathophysiologischem Nozizeptorschmerz sowie neuropathischem Schmerz unterschieden werden. Wenn noxische Reize auf normales Gewebe einwirken, entsteht ein physiologischer Nozizeptorschmerz mit dem Ziel einer unwillkürlichen, raschen Abwehrreaktion. Teilweise sind diese Abwehrreaktionen, beispielsweise der Wegzieh- oder gekreuzte Streckreflex, bereits auf spinaler Ebene organisiert. Bei zuvor stattgefundenen Veränderungen im betreffenden Gewebe wie beispielsweise Entzündungen, kommt es zu einem pathophysiologischen Nozizeptorschmerz mit dem Ziel der Schonung des betreffenden Bereiches. Die Grundlage hierfür beginnt schon auf Nozizeptorebene und im betreffenden Gewebemilieu mit dem Ergebnis einer Sensibilisierung von vorhandenen Nozizeptoren. Neuropathischer Schmerz hingegen entsteht durch eine Erkrankung oder Verletzung der Nervenfasern selbst. Dies kann beispielsweise durch traumatische Verletzungen oder Entzündungen von Nerven, engen anatomischen Lagebeziehungen zwischen Nerven und anderen Strukturen und dadurch bedingte mechanische Kompressionen bedingt sein, oder auch durch strukturelle Schäden im Sinne einer Polyneuropathie als Folge von Chemotherapeutika oder diabetischen Stoffwechsellagen (Schaible, 2019).

Ein weiterer Bestandteil zur Modulation von Schmerzwahrnehmung stellt eine Art Schmerzkontrollsystem dar, das nozizeptive Vorgänge verstärken oder abschwächen kann. Dies geschieht zum einen durch modulierende absteigende Bahnen, zum anderen durch Freisetzung endogener Opioide. Ein gutes Beispiel hierfür ist die sogenannte Stressanalgesie, bei der akut verunglückte Personen Schmerzen zunächst nicht oder nur schwach wahrnehmen (Kretz et al., 2016).

Durch zahlreiche Bildgebungsstudien konnten anstatt eines einzelnen "Schmerzzentrums" diverse an der Schmerzverarbeitung beteiligte Hirnareale identifiziert werden. Vor allem die Inselrinde, der cinguläre Kortex, der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), der primäre (S1) und sekundäre (S2) somatosensorische Kortex sowie der Thalamus zeigten sich konstant als an der Schmerzprozessierung beteiligte Regionen (Apkarian et al., 2005).

Zudem interagiert die kortikale Schmerzmatrix mit neuronalen Schaltkreisen (Limbisches System, Amygdala), die in der Entstehung und Verarbeitung von Angst und Depression von Bedeutung sind. Dysregulation in der Funktionsweise dieses Netzwerkes können die Grundlage für Anfälligkeitsfaktoren für die Entwicklung von chronischen Schmerzen und komorbiden Erkrankungen sein (Bushnell et al., 2013; Schaible, 2019).

4.3.2 Chronischer Schmerz

Während akuter physiologischer Schmerz die Funktion eines Warnsignals erfüllt und eine Reaktion auf eine tatsächliche Schädigung darstellt, ist bei chronischem Schmerz dieser Bezug häufig erloschen. Hält die Sinneswahrnehmung Schmerz länger als die übliche zu erwartende Heilungsdauer an, spricht man von chronischen Schmerzen beziehungsweise einem chronischen Schmerzsyndrom. Je nach Literatur geht man hier von einem Zeitraum von drei bis sechs Monaten aus. Chronische Schmerzsyndrome stellen also oft eine Entkopplung der Schmerzempfindung von ihrer ursprünglichen Funktion als Warnsignal dar, bedeuten meist tiefreichende Einschnitte in die Lebensqualität von Betroffenen und müssen grundsätzlich als individuelle Erfahrung im Kontext von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren betrachtet und therapiert werden.

4.4 Chronischer Schmerz und Gehirnstruktur

Im Allgemeinen werden chronische Schmerzsyndrome mit einer Veränderung der Gehirnstruktur in spezifischen Arealen in Verbindung gebracht. Eine Activation Likelihood Estimation (ALE) Meta-Analyse zu 23 GMV-Studien, die verschiedene mit chronischen Schmerzen assoziierte Erkrankungen zusammengefasst untersuchte, beinhaltete Daten von 490 Patienten und 509 gesunden Kontrollpersonen. Die Analyse beschreibt ein geringeres Volumen der grauen Substanz bei chronischen Schmerzpatienten im präfrontalen Lappen (superiorer, inferiorer sowie medialer frontaler Gyrus und anteriorer cingulärer Cortex [ACC]), in der Insel, im Putamen, Thalamus, supplementären motorischen Areal und dorsalen prämotorischen Cortex sowie im superioren temporalen Gyrus. Eine Zunahme des Volumens der grauen Substanz zeigte sich im parahippocampalen Gyrus und im Hippocampus im Vergleich zu gesunden Teilnehmern ohne chronische Schmerzen (Smallwood et al., 2013).

Die Activation Likelihood Estimation ist ein gebräuchliches Verfahren zur Erstellung koordinatenbasierter Meta-Analysen, beinhaltet jedoch mehrere Limitationen.

Abgesehen von der Integration verschiedener Schmerzsyndrome in ein und dieselbe Analyse schränken weitere Faktoren die Aussagekraft ein: Die MRT-Daten wurden mit verschiedenen Scannern erzeugt, mit unterschiedlichen Methoden verarbeitet und analysiert, und die Peak-Koordinaten oft manuell übertragen. Dieses Vorgehen öffnet den Weg für menschliche und andere Fehler (Eickhoff et al., 2016).

Es ist deshalb wichtig, verschiedene Erkrankungen, die mit chronischen Schmerzen assoziiert sind, in separaten Stichproben ausreichender Größe direkt zu untersuchen, da diese Erkrankungen unterschiedliche Pathomechanismen, Quantitäten sowie Qualitäten der Schmerzempfindung und sicherlich auch sehr unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten aufweisen, die jeweils einen großen Einfluss auf die Veränderungen der Gehirnmorphologie haben können.

Faktoren, die als Mediatoren für strukturelle Gehirnveränderungen bei chronischen Schmerzsyndromen diskutiert werden, sind chronischer Stress, psychische Erkrankungen wie Depressionen und die Einnahme bestimmter Medikamente (Hahm et al., 2019; Kang et al., 2019; Younger et al., 2011).

Um Aussagen bezüglich eines einzelnen Krankheitsbildes und möglicher Cofaktoren treffen zu können, bieten große Studien mit T1-gewichteten MRT-Strukturdatensätzen die notwendigen Voraussetzungen, um häufige chronische Schmerzerkrankungen, von denen chronische Rückenschmerzen und CMD die vorherrschenden sind, separat zu untersuchen.

4.4.1 Chronische Rückenschmerzen

Als exemplarische Darstellung der möglichen Auswirkungen chronischer Schmerzen auf die Gehirnstruktur lassen sich Untersuchungen über chronische Rückenschmerzen, die mit einer Prävalenz von bis zu 20 % in der Allgemeinbevölkerung vorliegen, heranziehen (Fatoye et al., 2019). Analysen des Volumens der grauen Gehirnschicht über klinische und bevölkerungsbasierte Stichprobenstudien zeigen hier recht zuverlässige Ergebnisse. Geringere Volumina der grauen Gehirnschicht im Vergleich zu schmerzfreien gesunden Probanden wurden konsistent für den medialen präfrontalen Cortex (mPFC), den anterioren cingulären Cortex (ACC), die (anteriore) Insula und weniger konsistent für den Thalamus berichtet (Fritz et al., 2016; Kang et al., 2019; May, 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2006).

4.4.2 Craniomandibuläre Dysfunktion

Untersuchungen auf Veränderungen der Gehirnmorphologie in kleinen klinischen Stichproben haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt.

Während einige Autoren (Murray et al., 2011) in einer Gruppe von 20 CMD-Patienten im Vergleich zu 35 gesunden Kontrollpersonen keine relevanten Volumenverringerungen der grauen Gehirnsubstanz beobachteten, beschrieben andere (Younger et al., 2010) bei 15 CMD-Patientinnen im Vergleich zu 15 altersgleichen Kontrollpersonen ohne chronische Schmerzen ein verringertes Volumen der grauen Substanz in den Regionen Putamen, Thalamus, ACC und Hirnstamm. In einer ROI-Analyse fanden Moayedi et al. (Moayedi et al., 2011) sogar eine Zunahme der Dicke der grauen Gehirnsubstanz bei 17 CMD-Patientinnen im Vergleich zu 17 alters- und geschlechtsgleichen gesunden Kontrollpersonen in Bereichen wie dem primären somatosensorischen Cortex (S1; Gesichtsbereich) und dem präfrontalen Cortex, aber eine verminderte Substanz-Dicke für den medialen cingulären Cortex und den M1-Gesichtsbereich. Allerdings zeigten einige ihrer Patientinnen auch zusätzliche Schmerzsymptome, was die Spezifität der Befunde für chronische CMD verminderte.

Insgesamt zeigten die klinischen Studien zu chronischer CMD und damit einhergehende Veränderungen der Gehirnmorphologie inkonsistente Ergebnisse, die möglicherweise durch kleine Stichprobengrößen sowie durch unterschiedliche methodische Ansätze der Studien verursacht werden.

Einen Einfluss auf das Ausmaß der Hirnveränderungen könnte ebenso die von diesen Patienten häufig angegebene mäßige Schmerzintensität in Ruhe, bei Lickteig et al. (2013) im Mittel 1,8 auf der visuellen Analogskala (VAS 0 - 10), bei Ernst et al. (2020) im Mittel 1,9 (VAS 0 - 10), bei Okeson und de Kanter (1996) im Mittel 4,3 auf der numerischen Ratingskala (NRS 0 - 10), im Vergleich zu anderen Schmerzsyndromen haben, da viele Autoren Assoziationen zwischen Schmerzintensität und GMV-Abnahme im ACC (Younger et al., 2010) und medialen cingulären Cortex (Moayedi et al., 2011) beschrieben haben.

In diesem Fall könnte die Untersuchung größerer klinischer Stichproben und die Verwendung allgemeiner bevölkerungsbasierter Stichprobendaten zu einer ausreichenden statistischen Power für die Detektion kleinerer Effektgrößen bei Veränderungen der Gehirnmorphologie führen.

5 Material

5.1 Patienten und Probanden

Zwei verschiedene Arten von Stichproben wurden in jeweils separaten Analysen untersucht: Eine bevölkerungsbasierte Stichprobe aus der "Study of Health in Pomerania" (SHIP) und die kombinierten Daten aus drei verschiedenen klinischen Stichproben, rekrutiert in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universitätsmedizin Greifswald.

5.1.1 SHIP Kohorte

Die bevölkerungsbasierte Stichprobe bestand aus Teilnehmern, die aus der Trend-O-Kohorte (4.420 Personen, 2.275 Frauen und 2.145 Männer; Altersspanne = 20 - 79 Jahre; erhoben zwischen 2008 und 2012) des bevölkerungsbasierten Projekts "Study of Health in Pomerania" (SHIP) ausgewählt wurden (Volzke et al., 2011).

In einem ersten Schritt wurden Teilnehmer aussortiert, deren MR-Bilder nicht die Kriterien für eine VBM-Analyse erfüllten. Die Kriterien für den Ausschluss von Teilnehmern waren entweder technische Gründe wie Bewegungsartefakte, magnetische Feldstärkeninhomogenität oder diagnostische Befunde wie Demenz, Apoplexie, Epilepsie, Hydrozephalus, Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, intrakranielle Zysten oder Tumoren.

Zusätzlich wurden Teilnehmer, die Benzodiazepin- oder Opioidkonsumenten waren ($n = 40$) oder einen PHQ9-Depressions-Score von mehr als 14 hatten ($n = 60$), für diese Studie ausgeschlossen.

Aus den verbleibenden 1908 Personen wurden zwei alters- und geschlechtsangepasste Gruppen (insgesamt 438 Personen) für den Vergleich der MRT-Scans zusammengestellt. Insgesamt wurden 57 Teilnehmer mit CMD-Symptomen ausgewählt (43 Frauen, 14 Männer, Altersbereich: 21 - 77; Mittelwert: 47,6; Standardabweichung: $\pm 16,5$ Jahre). Diese Personen berichteten von Schmerzen im Gesicht, in der Ohrregion, im Kaumuskel oder im Kiefergelenk mit einer Intensität zwischen 2 und 7 auf einer numerischen Punkteskala (0 - 10 NRS). Die Schmerzhäufigkeit betrug mindestens 1 bis 5 mal pro Woche über einen Zeitraum von 6 Monaten, wobei zum Zeitpunkt der MR-Bildgebung keine Remission vorlag. Nicht eingeschlossen waren diejenigen, die den Schmerz als typisch für neuropathische Schmerzen, wie z. B. trigeminale neuropathische Schmerzen (scharf, einschließend und brennend), spezifizierten. Die Frage zur Bestimmung der Schmerzintensität während der letzten 6 Monate

lautete wie folgt: "Wenn Sie an die Tage mit Schmerzen im Gesichtsbereich während der letzten 6 Monate denken, wie würden Sie die durchschnittliche Schmerzintensität bewerten (0 = keine Schmerzen; 10 = unerträgliche Schmerzen)?"; 0 - 10 NRS.

Die Kontrollgruppe wurde aus dem gleichen Datensatz ausgewählt, wobei die Kriterien verlangten, dass die Probanden frei von chronischen Schmerzen waren und hinsichtlich Alter und Geschlecht mit der Patientengruppe übereinstimmten. Die Kontrollgruppe umfasste 381 Teilnehmer (287 Frauen, 94 Männer) im Alter von 22 bis 77 Jahren ($47,6 \pm 13,3$).

Siehe Tabelle 1 für die Merkmale dieser Stichprobe.

Tabelle 1: Merkmale der bevölkerungsbasierten Stichprobe und ihrer Kontrollgruppe

Gruppe	Bevölkerungsbasierte Stichprobe	Kontrollgruppe
Anzahl der Teilnehmer	57	381
Alter in Jahren	$47,6 \pm 16,5$	$47,6 \pm 13,3$
Geschlecht weiblich	43 (75,4 %)	287 (75,3 %)
Geschlecht männlich	14 (24,6 %)	94 (24,7 %)
Schmerzintensität in Ruhe (NRS 0 - 10)	$3,6 \pm 1,4$	0
PHQ9 score	$5,0 \pm 3,1$	$3,00 \pm 2,9$

5.1.2 Klinische Kohorte

Die klinische Stichprobe bestand aus 47 CMD-Patientinnen im Alter von 18 - 57 Jahren (Mittelwert: 28,8; Standardabweichung: $\pm 9,7$) mit einem Ruheschmerz von $15,72 \pm 18,1$ (Bereich 0 - 67; VAS 0 - 100). Die Stichprobe wurde über das Zentrum für Zahn- und Mundgesundheit rekrutiert.

Das Vorliegen einer craniomandibulären Dysfunktion wurde anhand der diagnostischen Kriterien für temporomandibuläre Störungen (RDC) ersteingeschätzt (E. L. Schiffman et al., 2010). Die klinische Symptomatik wurde mit dem Helkimo-Index (Helkimo, 1974) mit mindestens einem D2-Score differenziert (D0 = ohne klinische Dysfunktion, D1 = leichte klinische Dysfunktion, D2 = deutliche klinische Dysfunktion, D3 = schwere klinische Dysfunktion).

Das tatsächliche Vorliegen einer craniomandibulären Dysfunktion wurde von einem erfahrenen Zahnarzt verifiziert. Andere Ursachen wie beispielsweise ein angegriffener Zahn, Riesen-

zellarthritis, Migräne, neuropathische Erkrankungen (z. B. Trigeminusneuralgie), Sinusitis und Speichelsteine wurden ausgeschlossen.

Die Frage zur Bewertung der CMD-Schmerzintensität lautete wie folgt: "Wie hoch würden Sie Ihre aktuellen Schmerzen im Kiefergelenk in Ruhe auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 100 (unerträglich) einstufen?"

Zusätzlich wurde der Bewegungsschmerz nach 5 mäßig langsamen Okklusionalbewegungen mit der folgenden Frage bewertet: "Wie hoch würden Sie Ihren aktuellen Kieferschmerz nach der Ausführung von 5 Okklusionalbewegungen auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 100 (unerträglich) einstufen?" Die Persistenz der chronischen CMD wurde mit 47 ± 59 Monaten angegeben. Ein Teil der Patienten nahm nichtsteroidale Antiphlogistika ein, was durch einen späteren Fragebogen kontrolliert wurde. Die Kontrollgruppe bestand aus 60 weiblichen Teilnehmern ohne neurologische und psychiatrische Erkrankungen und frei von chronischen Schmerzen im Alter von $37,3 \pm 12,0$ Jahren (Bereich = 18 - 64 Jahre).

Siehe Tabelle 2 für die Merkmale dieser Stichprobe.

Tabelle 2: Merkmale der klinischen Stichprobe und ihrer Kontrollgruppe

Gruppe	Klinische Stichprobe	Kontrollgruppe
Anzahl der Teilnehmer	47	60
Alter in Jahren	$28,8 \pm 9,7$	$37,3 \pm 12,0$
Geschlecht weiblich	100 %	100 %
Schmerzintensität in Ruhe (VAS 0 - 100)	$15,7 \pm 18,1$	0
Schmerzintensität bei Kieferbewegung (VAS 0 - 100)	$23,9 \pm 22,4$	0

5.2 MR-Bildgewinnung

5.2.1 SHIP Kohorte

Die bevölkerungsbasierte Stichprobe und deren Kontrollgruppe wurden an einem 1,5-Tesla-Siemens-MRT-Scanner (Siemens Magnetom Avanto; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer T1-gewichteten Sequenz unter Verwendung von MPRAGE-Technik (magnetization prepared rapid gradient echo) mit folgenden Parametern aufgenommen:

Wiederholungszeit $T_R = 1900$ ms, Echozeit $T_E = 3,37$ ms, Flipwinkel 15° , Voxelgröße = $1,0 \times 1,0 \times 1,0$ mm. Die Messzeit betrug 3 Minuten und 38 Sekunden.

5.2.2 Klinische Kohorte

Die klinischen Probanden und deren Kontrollgruppe wurden auf einem 3-Tesla-Siemens-MRT-Scanner (Siemens Magnetom Verio; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer T1-gewichteten Sequenz unter Verwendung von MPRAGE-Technik mit folgenden Parametern aufgenommen: Wiederholungszeit $T_R = 1900$ ms, Echozeit $T_E = 2,52$ ms, Voxelgröße = $1,0 \times 1,0 \times 1,0$ mm. Die Messzeit betrug 3 Minuten und 30 Sekunden.

5.3 Software

5.3.1 Verarbeitung der MR-Daten

Zur strukturellen Bildvorverarbeitung und statistischen Analyse der MRT-Daten mittels VBM setzten wir MATLAB 2016b (The MathWorks, Natick, MA) und dessen frei zugängliche Drittanbieter Erweiterungen SPM12 (Statistical Parametric Mapping 12; Wellcome Department of Cognitive Neurology, University of London) und die CAT12 toolbox (Computational Anatomy Toolbox; Christian Gaser; Department of Psychiatry, University of Jena) ein. Zur Erstellung einer eigenen Maske für den ROI-basierten Ansatz (Region of Interest) zur Testung von Hypothese 2 und 3 setzten wir den Automated Anatomical Labelling Atlas ein (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

5.3.2 Verarbeitung der Fragebogen-Daten

Zur Verarbeitung der Fragebogen-Daten kam IBM SPSS Statistics for Macintosh Version 26 (IBM Corp., Armonk, NY) zum Einsatz.

6 Methoden

6.1 VBM-Grundlagen und Vorbereitung

Die rechnergestützte Neuroanatomie hat in den vergangenen Jahren die Möglichkeiten der In-vivo-Analyse neuronaler Strukturen stark erweitert. Vor Einführung computergestützter Verfahren war eine Vermessung der Gehirnstruktur lediglich post mortem durchführbar.

Die Voxelbasierte Morphometrie hat sich hierbei als hilfreiches Werkzeug etabliert, um Gruppenvergleiche zwischen verschiedenen Patienten- bzw. Probandenkollektiven bezüglich etwaigen Unterschieden in der Gehirnmorphologie durchzuführen. Für eine individuelle Analyse oder Diagnostik eines einzelnen Patienten ist VBM hingegen nicht geeignet.

Als Ausgangsdaten werden zunächst Magnetresonanztomogramme eines jeden Studienteilnehmers benötigt, welche idealerweise mittels des selben MRT-Scanners erzeugt wurden. T1-gewichtete Sequenzen zeichnen sich durch einen sehr guten Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz aus und sind damit für die Morphometrie sehr gut geeignet (siehe Abbildung 1).

Die erzeugten 3D-MRT-Daten werden in Form von Voxeln, dem dreidimensionalen Äquivalent von zweidimensionalen Pixeln, gespeichert. Ein Voxel repräsentiert einen mittels x-, y- und z-Achse klar definierten Bereich innerhalb eines Magnetresonanztomogramms und codiert die an dieser Stelle gemessene Signalintensität.

Jedes Gehirn ist individuell und in gewissem Maße unterschiedlich geformt. Um dennoch einen Vergleich zu ermöglichen und etwaige Scanner-Effekte sowie Störeinflüsse zu minimieren, ist eine Vorverarbeitung der Bilddaten notwendig.

Dies geschieht mittels Segmentierung, Normalisierung, und anschließender Glättung.

Nach erfolgter Vorverarbeitung erlaubt VBM die voxelweise Schätzung der Wahrscheinlichkeit für das lokale Vorhandensein einer gewissen Gehirnstruktur (weiße Substanz, graue Substanz oder Liquor) sowie den Vergleich der korrespondierenden Voxel über die gesamte Gruppe hinweg.

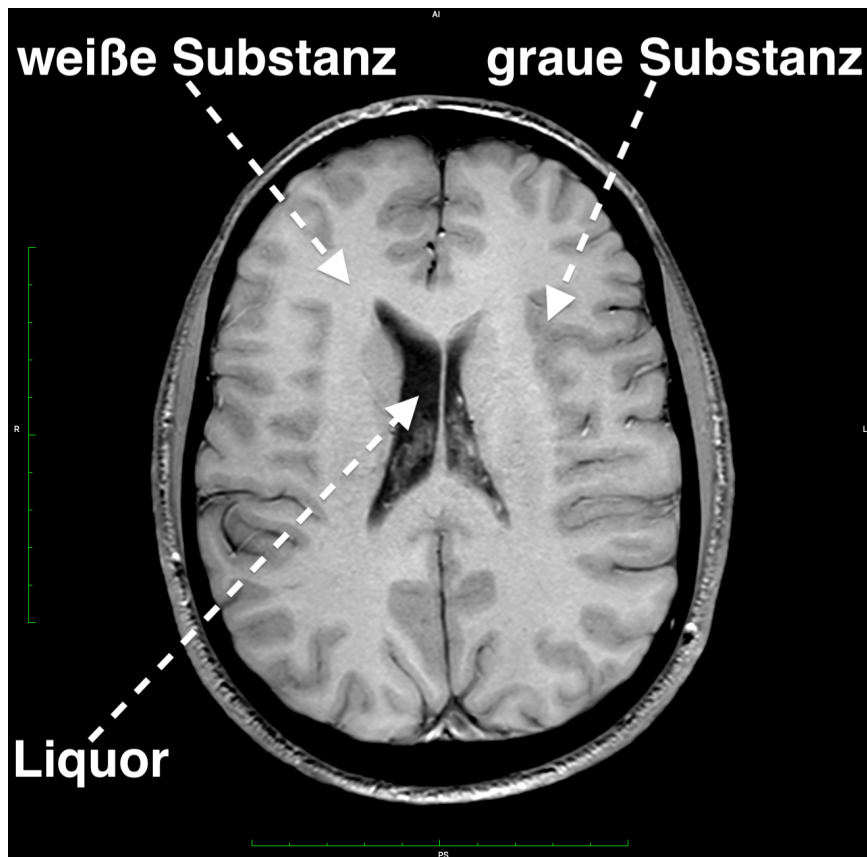


Abbildung 1: T1-gewichtete MRT-Aufnahme. Unterscheidung zwischen grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor anhand unterschiedlicher Signalintensitäten

6.1.1 Segmentierung

Bei der Voxelbasierten Morphometrie wird jeweils ein spezifischer Gewebetyp untersucht. Meist ist dies die graue Substanz. Bei der Segmentierung werden alle nicht zum Gehirn gehörenden Strukturen aus den hochauflösenden T1-gewichteten Bildern entfernt und die verbleibenden Strukturen anhand von T1-Intensitätswerten in graue und weiße Substanz sowie Liquor aufgeteilt. Die Zuordnung erfolgt hierbei anhand von Helligkeitsinformationen und Wahrscheinlichkeitskarten, einen bestimmten Gewebetyp an dieser Stelle vorzufinden.

6.1.2 Normalisierung

Beim Prozess der Normalisierung wird jeder MRT-Datensatz mittels eines Templates auf ein gemeinsames Referenzkoordinatensystem („Referenzgehirn“) angepasst, um die jeweiligen neuroanatomischen Strukturen den jeweils äquivalenten Stellen korrekt zuzuordnen. Grundlage hierfür bilden definierte anatomische Landmarken. Ziel ist es, eine Voxel-zu-Voxel-Übereinstimmung zwischen den Gehirnen der Individuen und dem Template zu erreichen.

Die räumliche Normalisierung kann in linearer und nichtlinearer Weise erfolgen. Die lineare Normalisierung umfasst Translation, Rotation, Skalierung und Scherung.

Da jedoch auf jedes Voxel dieselbe Transformation angewendet wird, können lokale Differenzen bei unterschiedlichen Individuen unter Umständen nur unzureichend modelliert werden. Für interindividuelle Vergleiche bietet eine zwar rechenintensivere, aber deutlich genauere nichtlineare Transformation Vorteile. Hierbei werden Größe, Form und Position der jeweiligen Bereiche auf lokaler Ebene so verzerrt, dass eine noch exaktere Übereinstimmung der korrespondierenden Areale des jeweiligen Gehirns zum Referenzgehirn erreicht wird. Durch Anpassungsvorgänge bei der Normalisierung können sich somit jedoch auch die scheinbaren Volumina einer Region ändern. Dies kann durch Einbeziehung des Verformungsfeldes als sogenannte Jakobimatrizen beziehungsweise den daraus abgeleiteten Jacobi-Determinanten korrigiert werden (Kurth et al., 2015; Penny et al., 2007).

Wir verwendeten den stereotaktischen MNI-Raum (Montreal Neurological Institute) als Template mit einer abschließenden Modulation unter Verwendung der aus dem räumlichen Normalisierungsprozess abgeleiteten Jacobi-Determinanten.

6.1.3 Glättung

Als letzter Schritt der Vorverarbeitung erfolgt die Glättung der Scans, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und die für die statistische Auswertung geforderte Normalverteilung zu fördern. Da durch den Vorgang der Glättung eventuell entstandene Fehler aus dem Normalisierungs- und Segmentierungsprozess überdeckt werden können, ist zuvor eine Überprüfung der Daten notwendig (Kurth et al., 2015; Penny et al., 2007).

Wir führten hierzu bei allen Scans eine visuelle Prüfung auf Artefakte sowie einen automatischen Qualitätsprüfungsprozess durch. Anschließend erfolgte der eigentliche Glättungsprozess mittels Gaußscher Kernelglättung (8 mm, Full Width at Half Maximum, dt. Halbwärtsbreite). Die modulierten Karten der grauen Substanz wurden nun der voxelweisen statistischen Analyse zugeführt.

6.2 VBM Statistische Auswertung

Der analytische Ansatz der VBM beruht auf dem voxelweisen Vergleich der im Voxel enthaltenen Information. Die statistischen Vergleiche beider Gruppen wurden mit einer vollfaktoriellen Analyse unter Verwendung von SPM12 (Statistical Parametric Mapping) durchgeführt.

Für die Klinische Stichprobe schlossen wir die folgenden Kovariablen ein: Gesamthirnvolumen (Total Intracranial Volume, TIV) einen Qualitätsmarker (Image Quality Rate, IQR), der von CAT12 während des Preprocessings erzeugt wurde und das Alter (age).

Da die bevölkerungsbasierte Stichprobe männliche und weibliche Teilnehmer umfasste, nahmen wir in diesen Analysen zusätzlich das Geschlecht (sex) als Kontrollvariable auf (siehe Abbildung 2).

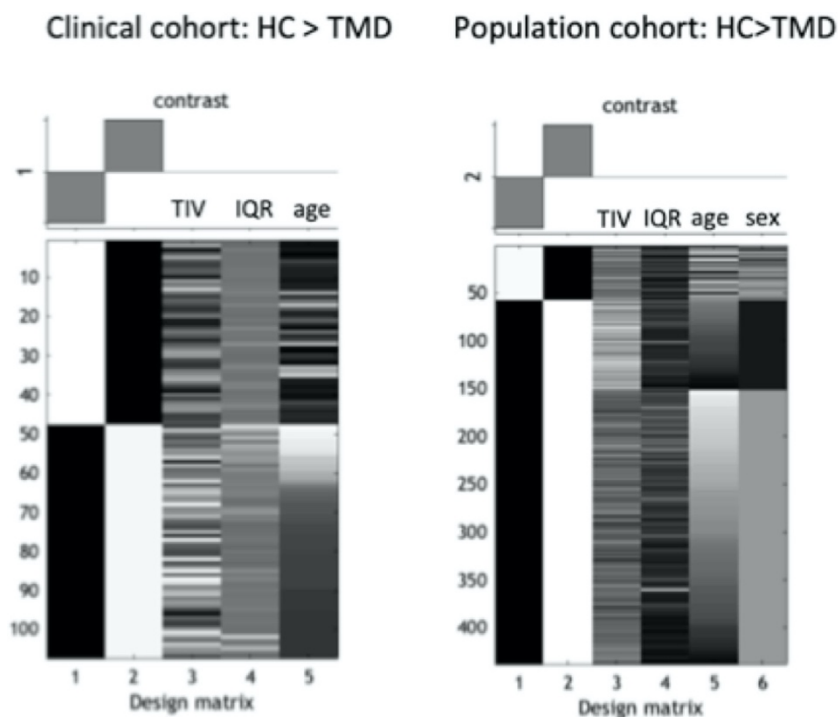


Abbildung 2: Design Matrix für beide Stichproben (links klinische, rechts bevölkerungsbasierte Stichprobe), die den Anteil der Teilnehmer (HC = gesunde Kontrollgruppe und TMD = Craniomandibuläre Dysfunktion) und die eingefügten Kovariablen für beide Designs zeigt (Alter [age], Gesamthirnvolumen [TIV] und ein Qualitätsmarker [IQR], berechnet durch CAT12). Für die Bevölkerungsstichprobe wurde zusätzlich das Geschlecht (sex) als Kovariable eingefügt.

6.2.1 Ganzhirn-Analyse

Zum Überprüfen der ersten Fragestellung (relevante Veränderungen der grauen Gehirns substanz bei CMD-Patienten, wenn die Auswirkungen auf die graue Gehirns substanz über das gesamte Gehirn für jede Kohorte gegen Teilnehmer ohne chronische Schmerzen getestet wird) führten wir Ganzhirn-Analysen für den maximalen t-Wert pro Voxel (Höhenschwelle) für $P < 0,05$ durch und korrigierten für multiple Vergleiche mit der Methode der Family Wise Error Rate (FWE).

6.2.2 ROI-Ansatz

Um die zweite Fragestellung (Veränderungen der grauen Gehirns substanz, wenn in einem ROI-Ansatz getestet wird, der den mPFC, ACC, Thalamus und die anteriore Insula einschließt) und auch die dritte Fragestellung (Zeigen Patienten relevante Assoziationen zwischen Schmerzintensität und grauer Gehirns substanz-Abnahme in den jeweiligen ROIs) zu prüfen, wurde ein ROI-Ansatz verwendet. Aufgrund der völlig heterogenen Datenlage zu GMV-Veränderungen bei CMD (Moayed et al., 2011; Murray et al., 2011; Younger et al., 2010) wurden ROIs aus denjenigen Studien ausgewählt, in denen am zuverlässigsten Reduktionen des Volumens der grauen Substanz bei chronischen Schmerzen beobachtet wurden. Diese ROIs umfassten den medialen präfrontalen Cortex (Apkarian et al., 2004; Fritz et al., 2016; May, 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2006) den anterioren cingulären Cortex (Apkarian et al., 2004; Fritz et al., 2016; May, 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2006; Younger et al., 2010), den Thalamus (May, 2008; Smallwood et al., 2013; Younger et al., 2010) und die Insula (Cauda et al., 2014; May, 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2006; Smallwood et al., 2013).

Für diese Regionen erstellten wir mithilfe des Automated Anatomical Labelling Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) eine gemeinsame Maske (siehe Abbildung 3).

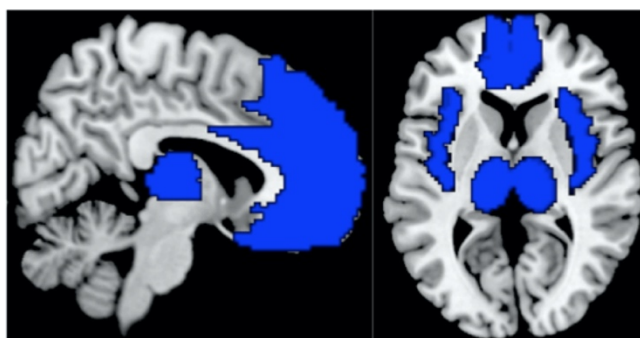


Abbildung 3: ROI-Maske, die die Regionen von Interesse (blau) für die Analyse der Fragestellungen zwei und drei zusammenfasst (medialer präfrontaler Cortex, anteriorer cingulärer Cortex, bilaterale Insula, bilateraler Thalamus).

Zur Untersuchung der zweiten Fragestellung führten wir nun mittels dieser gemeinsamen Maske multiple Vergleiche im Bereich des mPFC, des ACC, des Thalamus und den anterioren Inselrinden durch ($P < 0,05$; FWE-korrigiert für den maximalen t-Wert pro Voxel [„height threshold“]).

Um die dritte Fragestellung zu untersuchen, analysierten wir in einem weiteren Schritt, ob Patienten relevante Assoziationen zwischen Schmerzintensität und GMV-Abnahme in den jeweiligen ROIs zeigen. Dazu führten wir eine einfache lineare Regressionsanalyse in SPM12 durch, wobei eine Korrektur des kleinen Volumens durch Verwendung der zusammengeführten ROIs angewendet wurde. Auch hier wurden das intrakranielle Gesamtvolumen, IQR und das Alter der Patienten als Kovariaten verwendet.

7 Ergebnisse

7.1 Klinische Kohorte

Die Analyse über das gesamte Gehirn ergab für beide Vergleiche (GMV Kontrollgruppe > GMV Patienten sowie GMV Patienten > GMV Kontrollgruppe) keine signifikanten GMV-Unterschiede zwischen den Patienten und deren Kontrollgruppen.

Der ROI-basierte Ansatz ergab einen statistisch signifikanten Cluster, der vom ACC (anterioren cingulären Cortex) bis zum mPFC (medialen präfrontaler Cortex) reichte. Für den ACC konnte der höchste Effekt mit $t(102) = 4,34$ und $p(\text{FWE}) = 0,044$ in den MNI-Koordinaten (x: -12, y: 36, z: 26) gefunden werden, die einen Teil des anterioren medialen cingulären Cortex repräsentieren (Vogt et al., 2003).

Die Clustergröße innerhalb der ROI betrug 150 Voxel. Die Ergebnisse für die geringeren Volumina der grauen Gehirnschicht in der Patientengruppe, wie sie aus der ROI-Analyse abgeleitet wurden, sind in Abbildung 4 dargestellt, die Plots der Parameterschätzungen in Abbildung 5.

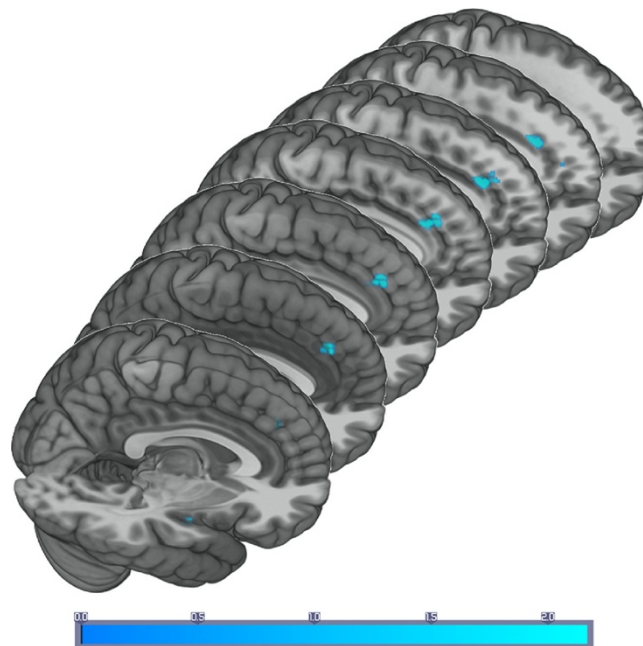


Abbildung 4: Ergebnisse für die geringeren Volumina der grauen Gehirnschicht (blaue Farbe) im anterioren medialen cingulären Cortex (Maximum in MNI-Koordinate: -12, 36, 26), die bis in den mPFC reichen, für die CMD-Patienten der klinischen Kohorte im Vergleich zu altersgleichen gesunden Kontrollen (farbkodierte tmap).

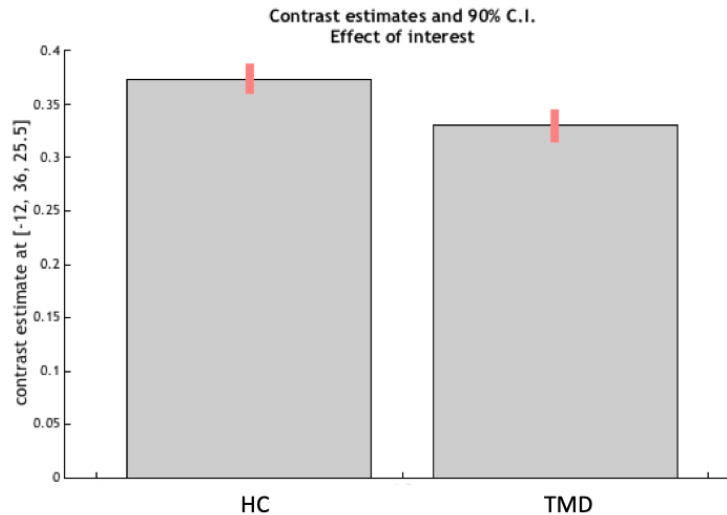


Abbildung 5: Darstellung der GMV-Differenzen (Jacobi-Determinanten) als „contrast estimates“ für den anterioren cingulären Cortex. Höchste statistisch signifikante Voxel in MNI-Koordinate: -12, 36, 26. Gesunde Kontrollgruppe (HC) $0,3735 \pm 0,023$; klinische Patientengruppe $0,3299 \pm 0,028$ ($\pm 90\%$ Konfidenzintervall)).

7.2 SHIP Kohorte

Die Analyse der Hirnstruktur aus MRT-Daten von 57 Probanden mit chronischen craniomandibulären Schmerzen im Vergleich zu 381 schmerzfreien Kontrollpersonen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Volumen der grauen Gehirnschubstanz zwischen beiden Gruppen. Auch eine Subgruppenanalyse, die sich auf weibliche Teilnehmer beschränkte, ergab keine statistisch relevanten Ergebnisse. Schließlich wurde der statistisch signifikante Cluster aus der klinischen Gruppenanalyse (siehe Abbildung 4) als ROI verwendet, aber auch hier konnte kein statistisch relevanter Effekt gefunden werden.

7.3 Lineare Regressionsanalysen

Regressionsanalysen bezüglich einer relevanten Assoziationen zwischen Schmerzintensität und Abnahme der grauen Gehirnschubstanz ergaben keine signifikanten Effekte innerhalb der ROIs für die Daten beider Kohorten.

8 Diskussion

Die vorliegende Arbeit wurde mit der Zielsetzung konzipiert, den Einfluss von chronischen Schmerzen auf die Gehirnmorphologie in größeren Kohorten als bisher geschehen zu untersuchen. Sie zeigt, dass chronische Schmerzen mit einer Veränderung der grauen Gehirns substanz einhergehen kann, aber nicht zwingend muss.

Im Folgenden werden diese Erkenntnisse diskutiert und in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

8.1 Chronischer Schmerz und dessen Auswirkungen auf die Gehirnstruktur

In dieser Studie haben wir Voxelbasierte Morphometrie-Vergleiche zwischen Individuen mit craniomandibulärer Dysfunktion und schmerzfreien Kontrollen durchgeführt, die aus einer bevölkerungsbasierten sowie drei klinischen Stichproben ausgewählt wurden.

Beim Testen ohne A-priori-Hypothesen im Sinne einer Ganzhirn-Analyse gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede im Volumen der grauen Hirns substanz zwischen CMD-Patienten und schmerzfreien Kontrollen. Dies gilt ebenso für eine Region-of-Interest-basierte Analyse der bevölkerungsbasierten Kohorten. Die gleiche Analyse ergab hingegen bei den Patienten der klinischen Kohorten ein verringertes Volumen an grauer Gehirns substanz im anterioren medialen cingulären Cortex und im mPFC im Vergleich zu deren schmerzfreien Kontrollgruppen. Die Abnahme des Volumens an grauer Gehirns substanz war unabhängig von der Schmerzintensität oder der Dauer der berichteten CMD-Symptome.

Bisherige Studien zu Veränderungen der grauen Gehirns substanz bei CMD-Patienten zeigten sehr heterogene Effekte. Dies könnte an den kleinen Stichprobengrößen in anderen Studien liegen. In der Regel waren etwa 15 bis 20 Patienten eingeschlossen (Murray et al., 2011; Younger et al., 2010). Die Studie von Moayedi et al. (2011) ist im Bezug auf CMD nur eingeschränkt aussagekräftig, da die eingeschlossenen Patienten zusätzlich Symptome weiterer Arten von chronischen Schmerzen aufwiesen.

In unserer Untersuchung fanden wir eine Effektgröße von $d = 0,73$ für den höchsten t-Wert im anterioren medialen cingulären Cortex, was gemäß Cohen einem mittleren Effekt entspricht (Cohen, 1992). Höhere Effektgrößen (mehr als 1) wurden zuvor beobachtet, wenn nur CMD-Patienten mit einer Schmerzstärke > 4 auf einer 11-Punkte-Skala für mindestens

eine Stunde pro Tag einbezogen wurden (Younger et al., 2010). Wenn man die Assoziation mit der Schmerzintensität berücksichtigt, könnten die höheren Effekte, die für die kleine Gruppe der schwerer betroffenen Patienten beobachtet wurden, durchaus auf der Auswahl nicht repräsentativer CMD-Patienten beruhen.

Insgesamt sind die Befunde heterogener Effekte nicht spezifisch für CMD, sondern finden sich typischerweise in vielen Studien zu chronischen Schmerzen (s. 4.4). Hervorzuheben ist, dass die meisten dieser Stichproben generell zu klein sind, um belastbare und repräsentative Effekte für eine bestimmte Pathologie zu beobachten. Darüber hinaus könnte die Abnahme der grauen Gehirnschubstanz im Zusammenhang mit anderen Faktoren wie Stress, Depressionen oder andersartigen häufigen Schmerzzuständen ein wichtiger Grund für uneinheitliche Ergebnisse in verschiedenen Patientengruppen sein, da in den Studien häufig nicht für solche Störvariablen kontrolliert wird.

Beispielsweise wurde eine Verringerung der grauen Gehirnschubstanz im Bereich des anterioren cingulären Cortex schon früher für Kopfschmerzen (Spannungstyp: (Schmidt-Wilcke et al., 2006); Migräne: (Valfrè et al., 2007)) beschrieben. Dieses Areal ist nicht nur entscheidend für die Emotionsverarbeitung und die Aufmerksamkeit auf Reize, sondern wurde auch als besonders anfällig für andere Faktoren wie Stress, Depression und Abnahme der Lebensqualität beschrieben (Hahm et al., 2019), so dass eine Verringerung des Volumens an grauer Substanz im ACC möglicherweise nicht spezifisch für eine gewisse Schmerzerkrankung oder Schmerzschwere ist. Letztlich kann diese offene Frage wahrscheinlich nur durch die Verwendung von Längsschnittdaten mit einer angemessenen Kontrolle für diese Faktoren beantwortet werden.

Der Mangel an signifikanten Effekten auf das Volumen der grauen Gehirnschubstanz in der bevölkerungsbasierten Stichprobe könnte auf dem recht unspezifischen Fragebogen beruhen, der die Arten von Gesichtsschmerzen nicht weiter differenziert, so dass es gut möglich ist, dass andere diagnostische Forschungskriterien für temporomandibuläre Störungen (RDC) (E. Schiffman et al., 2014) nicht erfüllt wurden. Da unsere klinischen Beobachtungen bei CMD-Patienten darauf hindeuteten, dass diejenigen Patienten, die Schmerzintensitäten von ≥ 8 angaben, häufig von neuropathischen trigeminalen Schmerzen betroffen waren, wurden

Probanden, die diese Schmerzintensitäten angaben, aus der populationsbasierten Stichprobe ausgeschlossen. Andere Gesichtsschmerzsyndrome könnten jedoch mit CMD-Symptomen interferieren und das statistische Rauschen in der bevölkerungsbasierten Stichprobe erhöhen. Außerdem wurden in dieser Stichprobe keine klinischen Scores für CMD verwendet, weshalb diese Auswahl recht heterogen ist. Dies könnte die fehlenden Unterschiede beim Vergleich des GMV dieser Kohorte mit den schmerzfremen Kontrollen verursacht haben.

Auch die Analyse nur für das Cluster, das sich für die klinische Kohorte als signifikant erwiesen hat, konnte keinen relevanten Effekt für die bevölkerungsbasierte Kohorte aufzeigen. Dies unterstreicht die Annahme, dass beide Kohorten aufgrund der sehr unterschiedlichen Selektionskriterien für Patienten bzw. Teilnehmer mit Schmerzen nicht vergleichbar sind.

Das Problem der heterogenen Daten zu GMV-Veränderungen bei Patienten mit chronischen Schmerzen ist nicht auf CMD beschränkt. Wie bereits erwähnt, zeigten Studien, die kleine Stichproben von Patienten mit Migräne, Spannungskopfschmerz, verschiedenen Manifestationen von neuropathischen Schmerzen und anderen Erkrankungen untersuchten, recht uneinheitliche Ergebnisse. Dies steht im Gegensatz zum Kreuzschmerz, der hohe Inzidenzraten aufweist und somit bevölkerungsbasierte Stichproben mit relativ robusten Ergebnissen ermöglicht (Fritz et al., 2016).

Die höhere Aussagekraft von Studien zu Rückenschmerzen hängt mit der hohen Inzidenz von Rückenschmerzen in der Allgemeinbevölkerung zusammen.

Um reproduzierbare Daten auch für andere Schmerzsyndrome zu präsentieren, müssen größere Stichproben mit einer festgelegten minimalen Stichprobengröße ausgewertet werden. Selbst für chronische Schmerzerkrankungen, die relativ häufig vorkommen (wie z. B. Migräne), gibt es eine Reihe von Studien mit zu geringen Fallzahlen.

Anhand von Korrelationsanalysen in großen Datensätzen beschrieben Turner et al. (2018), dass im Falle von Ergebnissen auf Voxel-Ebene eine Stichprobengröße von mindestens 36 und für Ergebnisse auf Cluster-Ebene eine Stichprobengröße von mindestens 81 verwendet werden sollte. Bei der Replikation eines Peak-Level-Ergebnisses überschritt das Peak-Voxel auch bei einer Stichprobengröße von 121 in über 20 % der Fälle nicht die statistische Schwelle in seinem entsprechenden Pseudoreplikat. Insgesamt sollten Stichprobengrößen von

Gruppenvergleichen in VBM-Studien mit Stichproben kleiner als 36 jeder Gruppe mit großer Vorsicht ausgewertet werden.

Es ist unklar, wie verschiedene Syndrome das Volumen der grauen Gehirns substanz spezifisch modulieren. Angesichts der unterschiedlichen Symptomatik anderer chronischer Schmerzsyndrome im Vergleich zu neuropathischen Schmerzen und angesichts der unterschiedlichen funktionellen Repräsentation zwischen neuropathischen und nicht-neuropathischen Schmerzsyndromen könnte man zumindest annehmen, dass neuropathische Schmerzen zu anderen GMV-Veränderungen führen als nicht-neuropathische Schmerzen. Bei der Untersuchung von GMV-Veränderungen, die mit nicht-neuropathischen Schmerzen assoziiert sind, zeigen einige Hirnareale eine hohe Überlappung bei der Reduktion von grauer Substanz, z. B. bei chronischen Kreuzschmerzen, Kopfschmerzen und CMD: der ACC und mPFC, die Insula und seltener der Thalamus.

Dies könnte auch durch eine signifikante Zunahme von Schmerzsymptomen in anderen Gelenken bei Patienten mit CMD verursacht sein, wie es durch Bonato et al. gezeigt wurde (Bonato et al., 2017). Sie berichteten von einer 5,5-fach erhöhten Rate von Schmerzsymptomen in anderen Gelenken bei CMD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Bei der Auswertung unserer bevölkerungsbasierten Kohorte berichteten 40 von 57 Teilnehmern, die als an Schmerzen im unteren Gesichtsbereich leidend klassifiziert wurden, auch über häufige Rückenschmerzepisoden in den letzten 3 Monaten mit einer bemerkenswerten Intensität von im Median 4. Daher könnten sich schmerzassoziierte Veränderungen im GMV durchaus zwischen verschiedenen Schmerzsyndromen vermischen.

Der untere Ast des Trigeminusnervs ist der sensorische Nerv, der das Gebiet innerviert, das von beiden Syndromen, der craniomandibulären Dysfunktion sowie der Trigeminusneuralgie betroffen ist. Dies macht einen Vergleich zwischen dem neuropathischen Schmerzsyndrom der Trigeminusneuralgie und dem nicht-neuropathischen Schmerzsyndrom der craniomandibulären Dysfunktion sehr attraktiv. Wilcox und Kollegen (Wilcox et al., 2013) zeigten, dass Patienten mit Trigeminusneuralgie ein um 40 % erhöhtes Volumen des Trigeminusnervs aufweisen, während Patienten mit craniomandibulärer Dysfunktion ein vergleichbares Volumen des Trigeminusnervs wie gesunde Kontrollpersonen aufweisen. Da die Mehrzahl der Trigeminusneuralgie-Fälle aus einer direkten Traumatisierung oder Inflammation des N. tri-

geminus resultiert (Iwata et al., 2011), bietet die Volumenveränderung einen guten Hinweis auf die neuroinflammatorische Genese der Trigeminusneuropathie und steht in direktem Gegensatz zu den Ergebnissen bei craniomandibulären Dysfunktion. Darüber hinaus verglichen Kang et al. (2019) das Volumen der grauen Substanz sowohl für Trigeminusneuropathie (21 Patienten) als auch für craniomandibuläre Dysfunktion (20 Patienten) mit dem von 36 gesunden Kontrollen. Sie berichteten keine Unterschiede im GMV der CMD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, aber eine Reduktion des Volumens für Trigeminusneuropathie-Patienten im primären somatosensorischen Cortex, in der anterioren Insula, im Putamen, im Nucleus accumbens und im Thalamus. Für die posteriore Insula berichteten sie ein erhöhtes Volumen bei Trigeminusneuralgie. Darüber hinaus war in der MR-Spektroskopie das thalamische N-Acetylaspartat/Kreatin-Verhältnis bei Trigeminusneuralgie reduziert.

Hierbei handelt es sich um eine aussagekräftige Studie, um grundlegende Unterschiede zwischen den für neuropathische Schmerzsyndrome identifizierten Hirnpathologien und nicht-neuropathischen Schmerzsyndromen zu demonstrieren. Für neuropathische Schmerzen wurde eine Kaskade von Mustern beschrieben: von „verlorener kortikaler Inhibition“ im somatosensorischen Cortex (Henderson et al., 2013) und Volumen-Reduktion im gleichen Gebiet, Teilen des affektiven Verarbeitungssystems (anteriore Insula, Nucleus Accumbens) und subkortikalen Strukturen (Thalamus und Putamen).

Insbesondere Ergebnisse mit Reduktionen des GMV im ACC- und mPFC, die in den meisten Studien bei Patienten mit nicht-neuropathischen Schmerzen beobachtet wurden, stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen, die bei neuropathischen Schmerzen berichtet wurden.

Insgesamt ist nicht bekannt, wie die Veränderung der grauen Substanz und chronische Schmerzen zusammenhängen.

Einer der plausibelsten Faktoren könnte Stress sein: Es wurde bei einem Experiment an Affen gezeigt, dass Stress, der durch ein psychosoziales Konfliktparadigma evoziert wurde, zu einer apikalen dendritischen Atrophie der pyramidalen Neuronen führte (Magariños et al., 1996). Ob diese Veränderungen jedoch frühe Anzeichen einer neuronalen Degeneration oder adaptive und reversible Reaktionen auf Stress oder damit verbundene hormonelle Veränderungen darstellen, blieb lange Zeit unklar (Kang et al., 2019). Veränderungen scheinen mit einer verlängerten Krankheitsdauer assoziiert zu sein, aber es gibt eine Diskussion dar-

über, ob sie generalisiert oder syndromspezifisch sind. Während histologische Veränderungen, die mit einer Abnahme des Volumens der grauen Substanz während der Schmerzchronifizierung einhergehen, vorwiegend ein Forschungsfeld für das Tiermodell sind, könnten Datenbanken mit Daten vom Menschen helfen, syndromspezifische Veränderungen und Umstände für die Schmerzchronifizierung zu verstehen. Zu diesem Zweck sind Längsschnittdaten unerlässlich, auch um andere Faktoren (z. B. Stimmung, Schlaf und soziale Interaktion) zu bewerten, die mit chronischen Schmerzen verbunden sind und ihnen manchmal vorausgehen.

Mehrere Einschränkungen wurden bereits erwähnt, wie z. B. die geringe Schmerzintensität in den klinischen Stichproben, die geringe Spezifität für craniomandibuläre Dysfunktion in der bevölkerungsbasierten Stichprobe und die fehlende Bewertung anderer Faktoren, die für die Mediation der bei chronischen Schmerzen beobachteten Volumen-Abnahme wichtig sind, wie z. B. chronischer Stress, reduzierte Lebensqualität oder Depression. Dieser letzte Faktor wurde jedoch sowohl in der klinischen als auch in der bevölkerungsbasierten Stichprobe getestet und als Ausschlusskriterium verwendet.

Darüber hinaus nehmen viele Patienten Analgetika zum Teil über lange Zeiträume ein, was durchaus einige der in VBM-Studien an chronischen Schmerzpatienten beobachteten Effekte verursachen könnte. In der klinischen Kohorte durften die Patienten zum Beispiel nichtsteroidale Anti-Inflammatika einnehmen, was durch einen späteren Fragebogen kontrolliert wurde. Wir schlossen Patienten aus, die psychische Erkrankungen oder Depressionen angaben, haben aber nicht alle unsere Patienten auf depressive Symptome getestet. Letztendlich sagen bloße Volumenveränderungen, sofern nicht für Störfaktoren kontrolliert wurde, nicht viel über die zugrunde liegende Ursache der Beobachtungen aus (Kang et al., 2019). Derzeit ist noch nicht geklärt, was die morphologischen Hirnveränderungen auf histologischer oder molekularer Ebene bedeuten. Viele Möglichkeiten sind denkbar, die von einfachen Veränderungen der Zellgröße bis hin zu Veränderungen der axonalen Struktur und der neuronalen Verschaltung reichen.

Zusätzlich wissen wir noch wenig über die Reversibilität dieser Veränderungen.

8.2 Schlusswort

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die CMD-Patienten der klinischen Stichprobe ein geringeres Volumen an grauer Gehirnsubstanz im ACC und mPFC zeigten als die angepassten gesunden Kontrollen, was mit anderen Studien mit chronischen Schmerzpatienten übereinstimmt. Diese Veränderungen waren nicht signifikant mit der Schmerzintensität oder der Persistenz von CMD-Symptomen verbunden.

Die Analyse auf Basis der populationsbasierten Studie zeigte keine signifikanten Ergebnisse.

9 Zusammenfassung

Temporomandibulärer Schmerz ist ein häufiges Symptom bestehend aus Schmerzen lokalisiert um den gelenknahen Anteil des Kiefers mit einer starken Abhängigkeit von Stressoren. Chronische Schmerzen wurden bereits mit Veränderungen des Volumens der grauen Hirnsubstanz (GMV) assoziiert. Frühere Studien zum Thema haben bis jetzt jedoch widersprüchliche Ergebnisse geliefert. Dies könnte unter anderem den unterschiedlichen Zusammensetzungen der Studienpopulationen sowie den zugrundeliegenden Studienmethoden geschuldet sein.

Um die Auswirkungen chronischer Schmerzen auf die Gehirnstruktur mit hohen Fallzahlen zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Arbeit drei Gruppen klinischer Patienten, insgesamt 47 Individuen, und eine Studienpopulation, bestehend aus insgesamt 57 Patienten, die Gesichtsschmerzen über die letzten 6 Monate angaben, analysiert. Die Patienten der Studienpopulation wurden aus der Study of Health in Pomerania (SHIP) rekrutiert, die Patienten der klinischen Probandengruppen in Zusammenarbeit mit der Zahnklinik Greifswald. Das Volumen der grauen Hirnsubstanz dieser Patienten wurde jeweils mit dem einer gesunden Kontrollgruppe ohne chronische Schmerzen verglichen.

Die Kontrollgruppe bestand aus 60 Individuen für den Vergleich mit den klinischen Patienten sowie 381 Individuen für den Vergleich mit den Patienten der Studienpopulation. Beide Kontrollgruppen waren jeweils für Alter und Geschlecht entsprechend korrigiert.

Zur Gehirnstrukturanalyse kam Voxelbasierte Morphometrie als populäres In-vivo-Verfahren zum Einsatz. Hiefür erhielten sowohl Patienten als auch die Kontrollpersonen ein MRT. In einer Region of Interest (Bereich von Interesse) Analyse zeigte nur die klinische Patientengruppe ein verringertes Volumen der grauen Substanz in den Bereichen des anteromedialen Gyrus cinguli bis in den medialen präfrontalen Cortex reichend, bei denen aus der Literatur bereits eine besondere Anfälligkeit gegenüber chronischen Schmerzen und einer damit verbundenen Reduktion der grauen Substanz bekannt ist.

10 Literaturverzeichnis

- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, *9*(4). <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., & Gitelman, D. R. (2004). Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density. *The Journal of Neuroscience*, *24*(46), 10410. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004>
- Bonato, L. L., Quinelato, V., de Felipe Cordeiro, P. C., de Sousa, E. B., Tesch, R., & Casado, P. L. (2017). Association between temporomandibular disorders and pain in other regions of the body. *Journal of Oral Rehabilitation*, *44*(1), 9–15. <https://doi.org/10.1111/joor.12457>
- Bushnell, M. C., Čeko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 14, Issue 7). <https://doi.org/10.1038/nrn3516>
- Cauda, F., Palermo, S., Costa, T., Torta, R., Duca, S., Vercelli, U., Geminiani, G., & Torta, D. M. E. (2014). Gray matter alterations in chronic pain: A network-oriented meta-analytic approach. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 676–686. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.04.007>
- Cohen, J. (1992). Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science*, *1*(3), 98–101. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10768783>
- Domin, M., Grimm, N. K., Klepzig, K., Schmidt, C. O., Kordass, B., & Lotze, M. (2021). Gray Matter Brain Alterations in Temporomandibular Disorder Tested in a Population Cohort and Three Clinical Samples. *Journal of Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.01.003>
- Dworkin, S. F., Sherman, J., Mancl, L., Ohrbach, R., LeResche, L., & Truelove, E. (2002). Reliability, validity, and clinical utility of the research diagnostic criteria for temporomandibular disorders axis II scales: Depression, non-specific physical symptoms, and graded chronic pain. *Journal of Orofacial Pain*, *16*(3).
- Eickhoff, S. B., Nichols, T. E., Laird, A. R., Hoffstaedter, F., Amunts, K., Fox, P. T., Bzdok, D., & Eickhoff, C. R. (2016). Behavior, sensitivity, and power of activation likelihood estimation characterized by massive empirical simulation. *NeuroImage*, *137*, 70–85. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.072>

- Ernst, M., Schenkenberger, A. E., Domin, M., Kordass, B., & Lotze, M. (2020). Effects of centric mandibular splint therapy on orofacial pain and cerebral activation patterns. *Clinical Oral Investigations*, 24(6), 2005–2013. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03064-y>
- Fatoye, F., Gebrye, T., & Odeyemi, I. (2019). Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. In *Rheumatology International* (Vol. 39, Issue 4, pp. 619–626). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04273-0>
- Fearon, C. G., & Serwatka, W. J. (1983). Stress: A common denominator for nonorganic TMJ pain-dysfunction. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 49(6), 805–808. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(83\)90354-2](https://doi.org/10.1016/0022-3913(83)90354-2)
- Fritz, H. C., McAuley, J. H., Wittfeld, K., Hegenscheid, K., Schmidt, C. O., Langner, S., & Lotze, M. (2016). Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Anterior Insular Gray Matter: Results from a Population-Based Cohort Study. *Journal of Pain*, 17(1), 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.10.003>
- Gesch, D., Bernhardt, O., Alte, D., Schwahn, C., Kocher, T., John, U., & Hensel, E. (2004). Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in an urban and rural German population: results of a population-based Study of Health in Pomerania. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 35(2).
- Hahm, S., Lotze, M., Domin, M., & Schmidt, S. (2019). The association of health-related quality of life and cerebral gray matter volume in the context of aging: A voxel-based morphometry study with a general population sample. *NeuroImage*, 191, 470–480. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.035>
- Helkimo, M. (1974). Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Svensk Tandlakare Tidskrift. Swedish Dental Journal*, 67(2).
- Henderson, L. A., Peck, C. C., Petersen, E. T., Rae, C. D., Youssef, A. M., Reeves, J. M., Wilcox, S. L., Akhter, R., Murray, G. M., & Gustin, S. M. (2013). Chronic pain: Lost inhibition? *Journal of Neuroscience*, 33(17), 1754–1782. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0174-13.2013>
- Iwata, K., Imamura, Y., Honda, K., & Shinoda, M. (2011). Physiological Mechanisms Of Neuropathic Pain: The Orofacial Region. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 97, pp. 227–250). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385198-7.00009-6>

- Kang, D., McAuley, J. H., Kassem, M. S., Gatt, J. M., & Gustin, S. M. (2019). What does the grey matter decrease in the medial prefrontal cortex reflect in people with chronic pain? In *European Journal of Pain (United Kingdom)* (Vol. 23, Issue 2, pp. 203–219). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/ejp.1304>
- Kretz F., Schäffer J., & Terboven T. (2016). Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes. In *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* (pp. 455–458). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-44771-0_41
- Kurth, F., Luders, E., & Gaser, C. (2015). Voxel-Based Morphometry. In A. W. Toga (Ed.), *Brain Mapping* (pp. 345–349). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00304-3>
- Lickteig, R., Lotze, M., & Kordass, B. (2013). Successful therapy for temporomandibular pain alters anterior insula and cerebellar representations of occlusion. *Cephalalgia*, *33*(15), 1248–1257. <https://doi.org/10.1177/0333102413491028>
- Liu, F., & Steinkeler, A. (2013). Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dental Clinics of North America*, *57*(3).
- Magariños, A. M., McEwen, B. S., Flügge, G., & Fuchs, E. (1996). Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *Journal of Neuroscience*, *16*(10), 3534–3540. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-10-03534.1996>
- Magnusson, T., Egermark, I., & Carlsson, G. E. (2000). A Longitudinal Epidemiologic Study of Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorders from 15 to 35 Years of Age. *Journal of Orofacial Pain*, *14*(4).
- Martins, R. J., Garbin, C. A. S., Garcia, A. R., Garbin, A. J. Í., & Miguel, N. (2010). Stress levels and quality of sleep in subjects with temporomandibular joint dysfunction. *Revista Odonto Ciência (Online)*, *25*(1), 32–36. <https://doi.org/10.1590/s1980-65232010000100007>
- May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, *137*(1), 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.034>
- Mehta, N. R., Forgiione, A. G., Rosenbaum, R. S., & Holmberg, R. (1984). “TMJ” triad of dysfunctions: a biologic basis of diagnosis and treatment. *Journal of the Massachusetts Dental Society*, *33*(4).

- Moayed, M., Weissman-Fogel, I., Crawley, A. P., Goldberg, M. B., Freeman, B. v., Tenenbaum, H. C., & Davis, K. D. (2011). Contribution of chronic pain and neuroticism to abnormal forebrain gray matter in patients with temporomandibular disorder. *NeuroImage*, *55*(1), 277–286. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.013>
- Murray, M. G., Gustin, S. M., Peck, C. C., Wilcox, L. S., Henderson, L. A., & Nash, G. P. (2011). Different pain, different brain: Thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *Journal of Neuroscience*, *31*(16), 5956–5964. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5980-10.2011>
- Okeson, J. P., & de Kanter, R. J. A. M. (1996). Temporomandibular disorders in the medical practice. In *Journal of Family Practice* (Vol. 43, Issue 4).
- Penny, W., Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., & Nichols, T. (2007). Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images. In *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-372560-8.X5000-1>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Riley, J. D., Le, V., Der-Yeghiaian, L., See, J., Newton, J. M., Ward, N. S., & Cramer, S. C. (2011). Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy. *Stroke*, *42*(2), 421–426. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.599340>
- Schaible, H.-G. (2019). Nozizeption und Schmerz. In F. and S. R. F. Brandes Ralf and Lang (Ed.), *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (pp. 666–682). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_51
- Schiffman, E. L., Ohrbach, R., Truelove, E. L., Tai, F., Anderson, G. C., Pan, W., Gonzalez, Y. M., John, M. T., Sommers, E., List, T., Velly, A. M., Kang, W., & Look, J. O. (2010). The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. V: methods used to establish and validate revised Axis I diagnostic algorithms. *Journal of Orofacial Pain*, *24*(1).
- Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J.-P., List, T., Svensson, P., Gonzalez, Y., Lobbezoo, F., Michelotti, A., Brooks, S. L., Ceusters, W., Drangsholt, M., Ettl, D., Gaul, C., Goldberg, L. J., Haythornthwaite, J. A., Hollender, L.,

- ... Dworkin, S. F. (2014). 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†. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 28(1), 6–27. <https://doi.org/10.11607/jop.1151>
- Schmidt-Wilcke, T., Leinisch, E., Gänbauer, S., Draganski, B., Bogdahn, U., Altmeyen, J., & May, A. (2006). Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*, 125(1), 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.05.004>
- Smallwood, R. F., Laird, A. R., Ramage, A. E., Parkinson, A. L., Lewis, J., Clauw, D. J., Williams, D. A., Schmidt-Wilcke, T., Farrell, M. J., Eickhoff, S. B., & Robin, D. A. (2013). Structural brain anomalies and chronic pain: A quantitative meta-analysis of gray matter volume. In *Journal of Pain* (Vol. 14, Issue 7, pp. 663–675). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.001>
- Stein, S., Loft, G., Davis, H., & Hart, D. L. (1982). Symptoms of TMJ dysfunction as related to stress measured by the Social Readjustment Rating Scale. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 47(5), 545–548. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(82\)90307-9](https://doi.org/10.1016/0022-3913(82)90307-9)
- Turner, B. O., Paul, E. J., Miller, M. B., & Barbey, A. K. (2018). *Small sample sizes reduce the replicability of task-based fMRI studies*. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0073-z>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Valfrè, W., Rainero, I., Bergui, M., & Pinessi, L. (2007). Voxel-Based Morphometry Reveals Gray Matter Abnormalities in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 48(1), 109–117. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00723.x>
- Vogt, B. A., Berger, G. R., & Derbyshire, S. W. G. (2003). Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *European Journal of Neuroscience*, 18(11), 3134–3144. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.03034.x>
- Volzke, H., Alte, D., Schmidt, C. O., Radke, D., Lorbeer, R., Friedrich, N., Aumann, N., Lau, K., Piontek, M., Born, G., Havemann, C., Ittermann, T., Schipf, S., Haring, R., Baumeister, S. E., Wallaschofski, H., Nauck, M., Frick, S., Arnold, A., ... Hoffmann, W. (2011). Cohort

Profile: The Study of Health in Pomerania. *International Journal of Epidemiology*, 40(2), 294–307. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp394>

Wahlund, K. (2003). Temporomandibular disorders in adolescents. Epidemiological and methodological studies and a randomized controlled trial. In *Swedish dental journal. Supplement* (Issue 164).

Wilcox, S. L., Gustin, S. M., Eykman, E. N., Fowler, G., Peck, C. C., Murray, G. M., & Henderson, L. A. (2013). Trigeminal nerve anatomy in neuropathic and non-neuropathic orofacial pain patients. *Journal of Pain*, 14(8), 865–872.

<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.02.014>

Younger, J. W., Chu, L. F., D'Arcy, N. T., Trott, K. E., Jastrzab, L. E., & MacKey, S. C. (2011). Prescription opioid analgesics rapidly change the human brain. *Pain*, 152(8).

<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.028>

Younger, J. W., Shen, Y. F., Goddard, G., & Mackey, S. C. (2010). Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. *Pain*, 149(2), 222–228. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.01.006>

11 Eidesstattliche Erklärung

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

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

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

Datum

Unterschrift

12 Lebenslauf

Nikolai Grimm

Geboren am 26.03.1988 in Ludwigsburg

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen für die Unterstützung bei dieser Arbeit, dem zugehörigen Paper und meiner Promotion insgesamt bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Martin Lotze und meinem Kollegen Doktor Martin Domin.

Natürlich möchte ich auch meiner Frau, meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung während des Studiums und der Promotion danken.

14 Publikation

Die hier dargestellten Forschungsergebnisse wurden am 30. Januar 2021 im Journal of Pain veröffentlicht und sind unter der DOI 10.1016/j.jpain.2021.01.003 elektronisch abrufbar.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Martin Lotze, Zentrum für Radiologie / Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie der Universitätsmedizin Greifswald, Walther-Rathenau-Str. 46, 17475 Greifswald, martin.lotze@uni-greifswald.de.

14.1 Abstract

Temporomandibular pain (TMD) is a frequent symptom comprising pain around the mandibular jaw with a high dependence on stressors. Chronic pain has been associated with changes of the brains gray matter volume (GMV), but previous studies on GMV alterations associated with TMD have yielded contradictory results. This might be caused by divergent samples and study methods. We here tested GMV alterations using voxel based morphometry in three clinical samples (summing up to 47 TMD patients) and a population sample with 57 participants who indicated facial pain for the last 6 months. The GMV of pain patients was compared against age-matched and gender-matched participants without chronic pain (60 for the clinical sample comparison and 381 for the cohort sample comparison) who underwent the same assessments as the patient group (MRI measurements and data evaluation using CAT12). In a region of interest analysis, only the clinical samples showed an effect of decreased GMV in the anterior medial cingulate cortex reaching into the medial prefrontal cortex, known to be especially vulnerable for chronic pain gray matter volume reduction. The analysis of the population-based sample did not reveal relevant GMV differences. Overall, an important question remains as to whether most inconsistent results from voxel based morphometry-studies in chronic pain are related to chance results facilitated by small sample size and selection of patient samples. PERSPECTIVE: Using voxel based morphometry 2 samples with chronic temporomandibular pain were compared to controls investigating the brains GMV. Only the clinical sample showed a decrease in anterior cingulate GMV. Contradicting results on GMV loss in temporomandibular pain might be based on small samples in prior studies.