

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
der Universität zu Köln  
Poliklinik für Kieferorthopädie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. Braumann

Beurteilung der oralen Funktion bei erwachsenen  
Patient\*innen mit spinaler Muskelatrophie anhand von  
Zungen- und Kaukraftmessungen – eine kontrollierte  
Querschnittsstudie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Diana Leflerová  
aus Bratislava, Slowakei

promoviert am 25. Februar 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. B. Braumann
2. Gutachter: Professor Dr. med. G. Wunderlich

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Priv.-Doz. Dr. med. dent. T. Kruse  
Oberärztin der Poliklinik für Kieferorthopädie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Universitätsprofessor Dr. med. B. Braumann  
Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit angeführten Messungen und Kalibrierungen wurden nach entsprechender Anleitung durch mich organisiert und durchgeführt. Die Rekrutierung der teilnehmenden Patient\*innen erfolgte durch meine Person, Frau Priv.-Doz. Dr. med. dent. T. Kruse, Frau Dr. med. dent. S. Portegys und Herrn Professor Dr. med. G. Wunderlich. Die erhobenen Daten wurden mit Unterstützung von Frau Priv.-Doz. Dr. med. dent. T. Kruse ausgewertet.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 04. August 2025

Unterschrift: .....

## Danksagung

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Bert Braumann danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Promotionsthemas, die mir zuteil gewordene Förderung und die wertvolle Betreuung. Besonders dankbar bin ich für die unterstützende und wertschätzende Atmosphäre.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. dent. Teresa Kruse für die Betreuung und die Möglichkeit zur Mitarbeit an dieser Studie. Sie hat mich während der gesamten Erstellung dieser Arbeit mit ihren lehrreichen Anmerkungen und wertvollem Feedback stets unterstützt und motiviert. Dank ihrer offenen und hilfsbereiten Art der Betreuung hat sie nicht nur meine fachliche, sondern auch meine persönliche Weiterentwicklung maßgeblich gefördert. Für ihre Geduld, die investierte Zeit, ihr Engagement und das mir entgegengebrachte Vertrauen bin ich ihr zutiefst dankbar.

Meinen Kolleginnen Frau Dr. med. dent. Sara Portegys, Frau Annette Cap und Frau Annika Beck danke ich herzlich für die Mitarbeit und ihre wertvolle Unterstützung.

Ermöglicht wurde diese Studie durch die engagierte Mitarbeit aller Studienteilnehmer\*innen, denen ich meinen herzlichen Dank ausspreche. Ich danke ihnen für ihre Zeit und das warme Willkommen, das sie mir in ihren eigenen vier Wänden bereitet haben. Die tiefgründigen Gespräche mit ihnen haben mich inspiriert. Sie haben mir gezeigt, wie wichtig es ist, Dankbarkeit zu empfinden und haben meinen Blick auf die Welt nachhaltig geprägt.

Ganz herzlich danke ich meinen Eltern und Familie, die mich auf meinem gesamten Weg begleitet und mir diesen Werdegang überhaupt erst ermöglicht haben. Mein Freund Lukas hat mir jeden Tag den nötigen Rückhalt gegeben und mich gestärkt. Er gibt mir den Raum, meine Träume zu verwirklichen – dafür bin ich ihm von Herzen dankbar.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
2.1. Spinale Muskelatrophie	9
2.1.1. Bulbäre Funktion bei Patient*innen mit spinaler Muskelatrophie	11
2.1.2. Orale Funktion als Teil der bulbären Funktion	12
2.1.3. Erfassung der oralen Funktion bei Patient*innen mit spinaler Muskelatrophie	13
2.1.4. Kraniofaziale Morphologie bei Patient*innen mit SMA	16
2.1.5. Therapie der spinalen Muskelatrophie	17
2.1.6. Etablierte Motor Scores und ihre diagnostischen Lücken	18
2.2. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	21
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>23</b>
3.1. Materialien	23
3.2. Geräte, Hardware und Software	23
3.3. Methoden	24
3.3.1. Rekrutierung und allgemeine Datenerhebung	24
3.3.2. Ein- und Ausschlusskriterien für die SMA-Gruppe	25
3.3.3. Auswahl der gesunden Kontrollgruppe	25
3.3.4. Messprotokoll: Zeitplan	25
3.3.5. Messprotokoll: Messungen der maximalen Kaukraft und -ausdauer	26
3.3.6. Kalibrierung der Kaukraftwerte	30
3.3.7. Messprotokoll: Messungen der maximalen Zungenkraft und -ausdauer	31
3.3.8. Messprotokoll: Messungen der maximalen Mundöffnung	34
3.3.9. Statistische Methoden und Datenspeicherung	34
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
4.1. Charakteristika der SMA-Gruppe	36
4.2. Charakteristika der gesunden Kontrollgruppe	37
4.3. Verteilung der Daten	38

<b>4.4.</b>	<b>Orale Funktion bei Patient*innen mit SMA im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe – Gesamtauswertung</b>	<b>44</b>
4.4.1.	Stratifizierte Subgruppenanalyse basierend auf SMA-Typ	48
4.4.2.	Stratifizierte Subgruppenanalyse basierend auf Therapiestatus	56
4.4.3.	Stratifizierte Subgruppenanalyse basierend auf der Gehfähigkeit	64
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>72</b>
5.1.	Diskussion der Fragestellung	72
5.2.	Diskussion der Methoden	73
5.3.	Diskussion der Ergebnisse	77
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>80</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>88</b>
7.1.	Abbildungsverzeichnis	88
7.2.	Tabellenverzeichnis	91
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>92</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ALSFRS-R</b>	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised
<b>cDNA</b>	Complementary DNA (Desoxyribonukleinsäure)
<b>cm</b>	Zentimeter
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>°C</b>	Grad Celsius
<b>df</b>	Degrees of Freedom (Freiheitsgrade)
<b>EAT-10</b>	Eating Assessment Tool - 10
<b>HFMSE</b>	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded
<b>IOPI®</b>	Iowa Oral Performance Instrument
<b>kPa</b>	Kilopascal
<b>Max.</b>	Maximum
<b>Min.</b>	Minimum
<b>mm</b>	Millimeter
<b>ml</b>	Milliliter
<b>MLPA</b>	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>n</b>	Größe der Stichprobe (Teilnehmer*innen)
<b>N</b>	Newton
<b>n.a.</b>	nicht angegeben
<b>p-Wert</b>	Probability-Wert (Wahrscheinlichkeit)
<b>PAS</b>	Penetration-Aspiration-Skala
<b>RULM</b>	Revised Upper Limb Module
<b>mRNA</b>	Messenger Ribonukleinsäure
<b>s</b>	Sekunde
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SMA</b>	Spinale Muskelatrophie
<b>SMN1</b>	Survival-Motoneuron-1
<b>SMN2</b>	Survival-Motoneuron-2
<b>SMN-Protein</b>	Survival-Motoneuron-Protein
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>SSQ</b>	Sydney Swallow Questionary
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>VDS</b>	Videofluoroskopische Dysphagie-Skala
<b>VFSS</b>	Videofluoroscopic Swallow Study
<b>VHI</b>	Voice-Handicap-Index

## 1. Zusammenfassung

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene neurodegenerative Erkrankung, die primär die Alpha-Motoneuronen betrifft. Symptomatisch manifestiert sich die SMA durch eine progressive Muskelschwäche - zunächst in den Extremitäten. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Einschränkung der oralen Funktion, die auf die zunehmende neuromuskuläre Beeinträchtigung der Kau-, Zungen-, Nacken- und Schlundmuskulatur zurückzuführen ist. Folgen sind unter anderem Dysphagiebeschwerden, sowie eine eingeschränkte Kau- und Sprechfunktion. Bezogen auf dieses Krankheitsbild wird in der Literatur die orale Funktion als Teil der bulbären Funktion nur wenig adressiert. Veränderungen der bulbären Funktion von betroffenen erwachsenen Patient\*innen unter moderner Therapie werden unzureichend beschrieben. Auch im klinischen Alltag wird die bulbäre Funktion in der Regel weder bei Kindern noch bei Erwachsenen erfasst, da es an einheitlichen klinischen Untersuchungsmethoden mangelt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die orale Funktion bei erwachsenen Patient\*innen mit SMA zu erfassen, mit einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen und SMA-spezifische Unterschiede zu identifizieren.

Diese Querschnittsstudie umfasste 58 erwachsene Patient\*innen mit SMA und 45 gesunde Proband\*innen. Es wurden die maximale Kaukraft und -ausdauer mithilfe piezoelektrischer Sensoren, die maximale Zungenkraft und -ausdauer mit dem Iowa Oral Performance Instrument® und die maximale Mundöffnung mittels dentalem Lineal gemessen. Die SMA-Gruppe wurde hinsichtlich SMA-Typ, Gehfähigkeit und ihrer Therapie (behandelt mit Nusinersen / Risdiplam versus naiv) stratifiziert.

Patient\*innen mit SMA zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe reduzierte Werte in allen gemessenen Parametern. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich in den Werten der maximalen Zungenkraft, der Kaukraftausdauer und der maximalen Mundöffnung ( $p < 0,05$ ). SMA-Subgruppenanalysen ergaben, dass die maximale Kau- und Zungenkraft bei SMA-Typ-2-Patient\*innen statistisch signifikant geringer waren als bei SMA-Typ-3-Patient\*innen. Bei behandelten und gehfähigen Patient\*innen zeigten die Messungen der maximalen Zungenkraft und der maximalen Mundöffnung statistisch signifikant höhere Werte als bei unbehandelten und nicht gehfähigen Patient\*innen.

Diese Arbeit leistet einen Beitrag zur Charakterisierung der oralen Funktion bei erwachsenen Patient\*innen mit SMA und zeigt auf, dass die Messung der oralen Funktion eine sinnvolle Ergänzung zu den etablierten Motor Scores darstellt. Es wurde bestätigt, dass sich die orale Funktion krankheitsbedingt, sowie patientenindividuell unterscheidet und eine frühzeitige, differenzierte Diagnostik, sowie multidisziplinäre Therapieansätze erforderlich sind. Die Messungen der oralen Funktion ermöglichen die Erfassung von Veränderungen im Krankheitsverlauf und könnten langfristig das Monitoring verbessern.

## 2. Einleitung

### 2.1. Spinale Muskelatrophie

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine genetische Motoneuronenerkrankung, die auf einer autosomal-rezessiven Vererbung beruht. Die weltweite Jahresinzidenz wird auf 1:10 000 geschätzt, während sie in Deutschland bei 1:7 000 der Neugeburten liegt<sup>1</sup>. Die Erkrankung ist auf eine Mutation beider Allele des Gens *SMN1* (Survival-Motoneuron-1) auf Chromosom 5 (5q11.2-13.3) zurückzuführen<sup>2,3</sup>. Bei der Mehrheit der Patient\*innen kommt es zu einer homozygoten Deletion der Exons 7 und 8 des *SMN1*-Gens<sup>4</sup>.

Das ubiquitär vorkommende *SMN*-Protein (Survival-Motoneuron-Protein) spielt eine wichtige Rolle in einer Vielzahl molekularer und zellulärer Prozesse. Es ist ein integraler Bestandteil umfangreicher Proteinkomplexe und wird in der Regel zu 100 % durch das *SMN1*-Gen transkribiert<sup>5-8</sup>. Ein Mangel an *SMN*-Protein, bedingt durch eine Mutation des *SMN1*-Gens, beeinträchtigt diese Prozesse. Primär betroffen sind die spinalen Motoneurone sowie die neuromuskuläre Endplatte<sup>9</sup>. Es kommt insbesondere zu einer Degeneration der Alpha-Motoneuronen im Rückenmark und im Hirnstamm<sup>10</sup>. Die spinale Muskelatrophie ist jedoch nicht nur als isolierte Alpha-Motoneuronen-Erkrankung zu verstehen. Auch andere Organsysteme sind betroffen, da das *SMN*-Protein ubiquitär im Körper vorkommt<sup>11</sup>. Unter allen Organsystemen scheinen Alpha-Motoneurone eine besonders hohe Vulnerabilität zu haben, da bereits bei einem geringeren Mangel an *SMN*-Protein die erforderliche Menge für eine optimale Funktion unterschritten wird<sup>4</sup>. Eine weitere Folge des *SMN*-Proteinmangels scheint eine gestörte Axongenese zu sein, die in einer beeinträchtigten Ausreifung der neuromuskulären Endplatte resultiert<sup>12</sup>. In der Folge kommt es zu einer gestörten Verbindung zwischen Endplatte und Muskulatur<sup>13</sup>.

Klinisch äußert sich die gestörte Genexpression generell in einer progressiven symmetrischen proximalen Muskelschwäche und -atrophie, die sich in der Regel im Kindes- und Jugendalter, in seltenen Fällen auch im Erwachsenenalter manifestiert<sup>4,14</sup>. Die Muskelschwäche ist stärker ausgeprägt in den Beinen als in den Armen. Darüber hinaus können weitere klinische Merkmale wie Muskelkrämpfe, Muskelatrophie, Muskelzucken sowie eine nachlassende Ausdauer auftreten. Frühe Anzeichen bei Kindern umfassen das Ausbleiben oder Verzögern der motorischen Entwicklung. Im progredienten Verlauf der Krankheit kann die bulbäre Funktion beeinträchtigt sein, was zu einer verminderten oralen Funktion und somit zu einer reduzierten Kaukraft und/oder zu Schluckstörungen führt<sup>15,16</sup>. Eine Schwäche der Interkostalmuskulatur kann zu Kurzatmigkeit führen und in fortgeschrittenen Stadien eine Beatmung erforderlich machen<sup>4</sup>.

Bei einer Verdachtsdiagnose auf Grundlage der klinischen Befundung gilt die molekulargenetische Diagnostik mittels der Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

(MLPA) als Goldstandard<sup>4</sup>. Mittels MLPA erfolgt die Bestimmung der Anzahl der *SMN1*- und *SMN2*-Kopien. Das genetische SMA-Screening kann bei Neugeborenen mit Zustimmung der Eltern im Rahmen des Neugeborenen Screenings durchgeführt werden<sup>17,18,19</sup>. Zur erweiterten Diagnostik gehören beispielweise erweiterte Laboruntersuchungen, elektrophysiologische Diagnostik, Analyse von Liquor, Muskel-/Nerv-/Hautbiopsie und andere bildgebende Verfahren wie Sonographie und MRT<sup>19</sup>.

Die Mehrheit der Bevölkerung weist pro Chromosom 5 jeweils eine Kopie des *SMN1*- und des *SMN2*-Gens auf. Allerdings kann die Anzahl dieser Genkopien zwischen 0 und 3 variieren<sup>19</sup>. Dem telomerischen *SMN1*-Gen ist das zentromerische *SMN2*-Gen nahezu identisch, jedoch ist die Transkription des *SMN*-Proteins durch das zentromerische *SMN2*-Gen zu lediglich 10 % möglich<sup>20</sup>. Bei Patient\*innen mit SMA ist in der Regel die *SMN1*-Genkopie nicht vorhanden. Die Anzahl der Kopien des *SMN2*-Gens kann zwischen 0 und 8 pro Chromosom variieren und korreliert mit dem Schweregrad sowie dem Phänotyp der Erkrankung<sup>20,21</sup>. Patient\*innen, die mehr *SMN2*-Kopien aufweisen, zeigen einen milderen Verlauf der Krankheit<sup>22</sup>. Es ist jedoch zu beachten, dass sich auch die *SMN2*-Kopien noch untereinander unterscheiden können und nicht immer identisch sind<sup>4</sup>. Einige dieser Kopien können verkürzt oder mutiert sein. In der Folge können bei Patient\*innen mit gleicher Anzahl an *SMN2*-Kopien unterschiedliche Mengen an *SMN*-Protein transkribiert werden, was wiederum zu einem unterschiedlichen Verlauf der Erkrankung führt<sup>4</sup>.

In Abhängigkeit vom Alter, in dem sich die SMA-Erkrankung erstmalig manifestiert, und den möglichen motorischen Einschränkungen wurden nach der alten Klassifikation fünf verschiedene Typen unterschieden: SMA-Typ 0, SMA-Typ 1, SMA-Typ 2, SMA-Typ 3 und SMA-Typ 4<sup>19</sup>. SMA-Typ 0 manifestiert sich bereits intrauterin. Neugeborene mit SMA-Typ 0 versterben in der Regel vor dem sechsten Lebensmonat an den Folgen einer respiratorischen Insuffizienz. Bei unbehandelten Kindern mit SMA-Typ 1 (akute infantile SMA, Werdnig-Hoffman-Krankheit) ist die Lebenserwartung bei 90 % der Betroffenen auf die ersten zwei Lebensjahre beschränkt<sup>19</sup>. Diese Patient\*innen weisen eine ausgeprägte muskuläre Hypotonie, insbesondere in den unteren Extremitäten, auf und leiden unter Zungenfaszikulation sowie einer Ateminsuffizienz mit paradoxer Atmung (Zwerchfellatmung und Glockenthorax)<sup>4</sup>. Patient\*innen mit SMA-Typ 2 (chronisch infantile SMA, intermediäre SMA) weisen eine bessere Prognose auf: 10 Jahre nach der Erstmanifestation (zwischen dem sechsten und fünfzehnten Lebensmonat) beträgt die Überlebensrate 90 %<sup>4</sup>. Die Kinder sind in der Lage, das freie Sitzen zu erlernen, jedoch ist das Gehen ohne Hilfe unmöglich. Zudem ist die motorische Entwicklung verzögert und im weiteren Verlauf kommt es bei diesen Patient\*innen zu Skoliose und Gelenkkontrakturen<sup>19,21</sup>. SMA-Typ 3 (juvenile SMA, Kugelberg-Welander-Krankheit) kann sich im Kindes- oder Jugendalter manifestieren. Die Lebenserwartung ist in der Regel nicht wesentlich verkürzt. Die Krankheit verläuft milder als

beim SMA-Typ 2. Bei der Hälfte der Patient\*innen geht die Gehfähigkeit im Verlauf verloren. Beim SMA-Typ 4, dem adulten Typ der SMA, manifestiert sich demgegenüber die Erkrankung erst im Erwachsenenalter und ist nicht mit einer eingeschränkten Lebenserwartung assoziiert. Es wird diskutiert, ob ein SMA-Typ 4 überhaupt existiert: retrospektiv traten bei vielen Patient\*innen die motorischen Einschränkungen bereits im Kindes- oder Jugendalter auf. Im Erwachsenenalter sind die Erstmanifestationen selten<sup>14</sup>.

Infolge neuer therapeutischer Optionen und der damit einhergehenden Modifikation der Phänotypen wurde die Klassifizierung im Jahr 2020 aktualisiert<sup>23,24</sup>. Aktuell werden die Typen Non-Sitter, Sitter und Walker unterschieden<sup>21</sup>. Non-Sitter Patient\*innen erlernen das freie Sitzen nie oder verlieren es wieder. In diese Kategorie fallen überwiegend Patient\*innen vom SMA-Typ 1 und 2, sowie wenige vom SMA-Typ 3. Die Non-Sitter zeigen Symptome wie Muskelschwäche, Hypotonie, Areflexie, Skoliose und oft respiratorische Insuffizienz mit der damit einhergehenden Beatmungsnotwendigkeit. Häufig ist auch die Bulbärmuskulatur betroffen und der Verlauf tendenziell progredient<sup>25,26</sup>. Sitter-Patient\*innen sind in der Lage mehr als 10 Sekunden ohne Armstütze zu sitzen. Zu dieser Gruppe zählen häufig Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und 3 sowie behandelte Patient\*innen mit SMA-Typ 1. Typische Symptome sind Areflexie, Plegie der unteren Extremitäten und Muskelschwäche in den oberen Extremitäten<sup>21</sup>. Im weiteren Verlauf können sich Skoliose und Gelenkkontrakturen entwickeln, wobei respiratorische Schwierigkeiten milder sind als bei Non-Sitter-Patient\*innen<sup>21,27</sup>. Patient\*innen, die in der Lage sind, ohne Unterstützung von Objekten oder Personen über eine Strecke von mehr als zehn Metern aufrecht zu gehen, werden als Walker bezeichnet<sup>19</sup>. Diese Kategorie umfasst hauptsächlich Patient\*innen mit SMA-Typ 3 oder Patient\*innen, die eine frühzeitige, präsymptomatische Behandlung erhalten haben. In der Regel sind keine Einschränkungen der Atemfunktion oder der bulbären Funktion festzustellen. Charakteristisch ist eine stärkere Beeinträchtigung der unteren Extremitäten im Vergleich zu den oberen<sup>19</sup>. Bei der gegenwärtigen Generation erwachsener Patient\*innen mit SMA wird häufig die klassische Einteilung der SMA-Typen angewendet, da die Diagnose bereits vor der Möglichkeit einer ursächlichen Therapie gestellt wurde. Zukünftig wird sich jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit die Einteilung in Sitter, Non-Sitter und Walker durchsetzen<sup>21</sup>.

### **2.1.1. Bulbäre Funktion bei Patient\*innen mit spinaler Muskelatrophie**

Der Hirnstamm setzt sich aus Mittelhirn (Mesencephalon), Brücke (Pons) und verlängerter Mark (Medulla oblongata) zusammen. Der Begriff „bulbär“ bezieht sich auf den Pons, einen Teil des Hirnstamms<sup>28</sup>. Obwohl eine offizielle Definition für den Begriff „bulbäre Funktion“ nicht existiert, hat sich dieser dennoch etabliert, da sich im Pons die motorischen Kerne der Hirnnerven befinden, die die Gesichtsmuskulatur und die Schluckmuskulatur innervieren<sup>28</sup>.

Das Reflexzentrum für das Schlucken und Husten erhält Impulse von fünf Hirnnerven (V, VII, IX, X und XII), deren Kerne sich im Tractus solitarius der Medulla oblongata befinden<sup>29</sup>. Die Degeneration der motorischen Kerne in der bulbären Region des Hirnstamms führt zu einer bulbären Dysfunktion, die sich in einer Einschränkung der oralen Muskulatur, Dysarthrie oder Dysphagie manifestieren kann<sup>30-32</sup>. Dieser Pathomechanismus ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels mehrerer Faktoren. Eine vollständige Darstellung ist nicht möglich, daher wird versucht, das Ausmaß einer bulbären Dysfunktion anhand von Messungen verschiedener Funktionen und über die Einschätzung anhand von Fragebögen möglichst umfassend darzustellen.

### **2.1.2. Orale Funktion als Teil der bulbären Funktion**

Die orale Funktion umfasst die Funktionen des Sprechens, Schluckens und Kauens. Eine Messung der oralen Funktion ermöglicht Rückschlüsse auf die bulbäre Funktion. Eine orale Dysfunktion, die durch die Atrophie der Muskulatur im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung verursacht wird, kann zu Schluckbeschwerden, häufigem Verschlucken, Dysphagie, eingeschränkter Unterkiefermobilität und Artikulation, verminderter Mundöffnung, sowie verminderter Kauleistung und erhöhter Ermüdbarkeit der Kaumuskulatur führen<sup>4,5</sup>.

Dysphagie bezeichnet eine Schluckstörung, die sowohl durch orale Dysfunktionen als auch durch eine geschwächte Nackenmuskulatur beeinflusst wird<sup>15,33</sup>. Die Dysphagie-Beschwerden können zu einer Unterernährung und/oder unzureichender Flüssigkeitsaufnahme führen und, in schweren Fällen, eine nasogastrale/nasojejunale Sondenernährung erforderlich machen<sup>34</sup>. Patient\*innen mit Dysphagie leiden unter Einschränkungen ihrer Lebensqualität und ihres sozialen Lebens und weisen ein erhöhtes Risiko für Depressionen auf<sup>35</sup>.

Während des Schluckvorgangs spielt die Zunge eine essenzielle Rolle<sup>36,37</sup>. In der oralen Phase formt die Zunge einen zusammenhängenden Nahrungsbolus und verhindert das Eindringen von Nahrung in den Pharynx während des Kauens. Nach der Bolusbildung wird der Rücktransport durch den Druck des vorderen Teils der Zunge gegen den harten Gaumen eingeleitet<sup>38</sup>. In der darauffolgenden – pharyngealen - Phase bewegt sich der hintere Teil der Zunge gegen die Pharynxwand, um den Bolus abwärtszutransportieren. Probleme entstehen bei geschwächter Zungenmuskulatur, sowie geschwächter supra- und infrahyoidaler Muskulatur: Der Bolus kann nicht vollständig geschluckt werden und es bleibt ein Nahrungsrest in Form eines Residuums zurück<sup>39,40</sup>. Bei einer Öffnung der Atemwege besteht die Gefahr einer Aspiration des Residuums<sup>29</sup>. Dies kann eine Aspirationspneumonie verursachen, die potenziell tödlich enden kann<sup>41,42</sup>.

Die Kau- und Zungenfunktion sind von entscheidender Bedeutung für die orale Funktion. So kann eine geschwächte Zungen- und Kaumuskulatur zu Problemen beim Kauen und zu Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme führen, die durch die eingeschränkte

Mundöffnung verstärkt werden. Patient\*innen mit SMA geben zu 30 % eine eingeschränkte Mundöffnung an, 28 % berichten von Problemen beim Kauen<sup>43</sup>.

Für den Kauvorgang und die Mundöffnung sind die Kaumuskeln M. masseter, M. temporalis, M. pterygoideus medialis und lateralis, sowie die suprahyoidale Muskulatur von Bedeutung. Der dritte Ast des N. trigeminus innerviert alle Kaumuskeln. Die suprahyoidale Muskulatur umfasst den M. geniohyoideus (innerviert durch die Ansa cervicalis und den N. hypoglossus), den M. digastricus (Venter anterior innerviert durch den N. mylohyoideus und Venter posterior innerviert durch Ramus digastricus des N. facialis), den M. mylohyoideus (innerviert durch den N. mylohyoideus) und den M. stylohyoideus (innerviert durch Ramus stylohyoideus des N. facialis).

Gerade die Atrophie des M. pterygoideus lateralis geht bei Patient\*innen mit SMA mit einer eingeschränkten Mundöffnung, sowie eingeschränkten Lateral- und Protrusionsbewegungen des Unterkiefers einher, da dieser zusammen mit der suprahyoidalen Muskulatur für die Mundöffnung zuständig ist<sup>16,44</sup>. In der Folge bleibt die translatorische Bewegung des Unterkieferkondylus im Kiefergelenk aus, was zu morphologischen Veränderungen und Gelenkkontrakturen führt<sup>33,44</sup>. Eine verminderte Mundöffnung stellt nicht nur eine Herausforderung für die orale Hygiene dar, sondern kann Patient\*innen auch in eine lebensbedrohliche Situation bringen, wenn keine Intubation möglich ist<sup>41</sup>. Zudem ist ein negativer Einfluss auf Artikulation, Phonetik und Resonanz zu beobachten. Insbesondere in Kombination mit Dysarthrien schränken diese oralen Dysfunktionen das Sprechen der Patient\*innen stark ein<sup>45</sup>.

### **2.1.3. Erfassung der oralen Funktion bei Patient\*innen mit spinaler Muskelatrophie**

In der bisherigen Literatur wurden diverse Methoden zur Erfassung der oralen Funktion bei Gesunden, jedoch vereinzelt auch bereits bei Patient\*innen mit SMA, beschrieben. Granger et al. führten bereits im Jahr 1999 bei Patient\*innen mit SMA Messungen der maximalen Mundöffnung und isometrischen Kaukraft mittels Transduktoren und Elektromyographie durch<sup>15</sup>. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Kaukraft bei Patient\*innen mit SMA im Vergleich zur Kontrollgruppe um 19 % reduziert war<sup>15</sup>. Wadman et al. (2014) begleiteten die Messung der maximalen Mundöffnung bei Patient\*innen mit SMA durch MRT-Untersuchungen der Kiefergelenke, der Kau- und Nackenmuskulatur. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die maximale Mundöffnung aufgrund der Degeneration des M. pterygoideus lateralis eingeschränkt war<sup>44</sup>. Im Jahr 2016 führten Van Bruggen et al. bei Patient\*innen mit SMA Messungen der maximalen Mundöffnung, der Laterotrusionsbewegungen und der Protrusion des Unterkiefers mit Hilfe eines dentalen Lineals durch. Zusätzlich wurde die maximale Kaukraft durch Transduktoren zwischen den

Oberkiefer- und Unterkieferinzisiven gemessen. Die Kau-effizienz wurde mittels eines Tests gemessen, bei dem Wachse in zwei verschiedenen Farben durchgekaut und anschließend die Farbdurchmischung bewertet wurde. Dabei wurde eine Einschränkung der oralen Funktion festgestellt<sup>16</sup>. Im Jahr 2021 analysierte die Forschergruppe um Gwak den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Dysphagie und der Zungenfunktion<sup>36</sup>. Zur Bewertung des Schluckens wurden die videofluoroskopische Dysphagie-Skala (VDS) und die Penetration-Aspirations-Skala (PAS) verwendet. Bei dieser Untersuchung wurde der Schluckakt von aufrechtsitzenden Patient\*innen mit SMA per Videofluoroskopie aufgezeichnet (VFSS). Die Patient\*innen nahmen Joghurt, eine pürierte Mahlzeit und gekochten Reis zu sich, die mit verdünntem 35 % Barium angereichert waren. Die erhobenen Bilder wurden anhand von Skalen bewertet und mit einer Punktzahl versehen. VDS umfasste die folgenden Parameter: Lippenschluss, Entstehung des Bolus, Mastikation, Apraxie, Zungen-Gaumen-Berührung, frühzeitiger Verlust des Bolus, Zeit der oralen Passage, pharyngeale Phase des Schluckens, vallekuläres Residuum, Anheben des Larynx, Residuum im Sinus piriformis, Schleimhaut des Pharynx, Zeit der pharyngealen Passage und Aspiration. Das Ausmaß der Aspiration bzw. das Durchdringen des Bolus in die Luftwege wurden durch PAS bewertet. Die Messung der Zungenkraft diente der Evaluation der Zungenfunktion unter Verwendung des TPS-100™ (CyberMedic, Iksan, Südkorea). Die Ergebnisse zeigten eine Korrelation zwischen Zungenkraft und dem Ausmaß der Dysphagie, sowie dem physischen Zustand der Patient\*innen<sup>36</sup>. Van der Heul et al. (2022) beschrieben die Kau-effizienz mittels klinischem Kautest mit Zwieback unter Videoaufnahme und führten Ultraschalluntersuchungen der Kau- und Zungenmuskulatur durch<sup>34</sup>. Trucco et al. (2023) untersuchten die orale Funktion mittels Messungen der maximalen Mundöffnung, Lippen- und Zungenkraft. Zusätzlich führten sie den TOMASS-Test (Test of Masticating and Swallowing Solids) durch. Bei diesem Test wurden die Patient\*innen dazu aufgefordert, einen Zwieback so schnell wie möglich zu zerkauen. Der Kauvorgang wurde zeitlich erfasst, auf Video aufgezeichnet und hinsichtlich der benötigten Kauzyklen, Schluckvorgänge und Bisse ausgewertet<sup>46</sup>.

Nach Durchsicht der Literatur wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit fünf Parameter der oralen Funktion definiert, die einerseits die orale Funktion möglichst umfassend darstellen und andererseits die Belastung der Patient\*innen während der Messungen möglichst geringhalten. Zu den Parametern zählen die maximale Mundöffnung, die maximale Kau- und Zungenkraft, sowie deren Ausdauer.

Ein wesentlicher Aspekt in der Untersuchung der oralen Funktion bei SMA besteht darin, die reduzierte Mundöffnung und auftretende Malokklusionen zu berücksichtigen. Daraus folgt, dass die Messmethoden und die technische Konstruktion der Messgeräte spezifisch an die individuellen anatomischen Voraussetzungen der Patient\*innen angepasst werden müssen. Bei fast allen bisher durchgeführten Untersuchungen zur maximalen Kaukraft bei

Patient\*innen mit SMA wurden die Patient\*innen gebeten wiederholt und mit voller Kraftanstrengung auf einen groß dimensionierten Sensor oder eine Beißgabel zu beißen<sup>15,16</sup>. Diese Methoden mit großer Bissperrung erfordern eine gute Mundöffnung, die bei Patient\*innen mit SMA häufig nicht gegeben ist, was einerseits die Einschlusskriterien einschränkt und andererseits die Ungenauigkeiten erhöht. Diese methodische Herausforderung wurde in Voruntersuchungen von Kruse et al. im Jahr 2020 identifiziert<sup>47</sup>. Die Pilotstudie diente neben der Erprobung und Etablierung der Versuchsbedingungen primär der Hypothesengenerierung, die die Grundlage für die vorliegende Arbeit bilden<sup>47</sup>. Die gewonnenen Erkenntnisse führten dazu, dass piezoelektrische Sensoren des Tekscan I-Scan® Systems (Tekscan, Inc., South Boston, MA, USA) zur quantitativen Erfassung der maximalen Kaukraft eingesetzt wurden. Eine bilaterale Messung mit nur minimaler interokklusaler Sperrung ist somit möglich.

Die Kaukraftmessung in maximaler Interkuspidation stellt einen wichtigen Parameter zur Evaluation der Kaufunktion dar<sup>48</sup>. Die geringste interokklusale Sperrung wurde mit einem Tekscan I-Scan® System erreicht - einer 100 µm dünnen, elektronischen Messfolie, in der mehrere tausend Sensorzellen eingebettet sind. Diese Messfolie kann auch bei Patient\*innen mit eingeschränkter Mundöffnung eingesetzt werden. Der Foliensensor besteht aus zwei dünnen und flexiblen Polyesterfolien, auf denen Leiterbahnen gedruckt sind. Auf der Innenseite einer Folie sind die "Spalten" und auf der anderen Seite die "Reihen" gedruckt. Durch Aufeinanderlegen der Folien kreuzen sich die Spalten und Reihen und es entsteht eine Matrix. Die Kreuzung der Spalten und Reihen stellt die Sensorzelle dar. Bei einer Krafteinwirkung wird der Widerstand der Kreuzungspunkte über einer prozessorgesteuerten Multiplexer geschaltet und gemessen. Der Widerstand ist im unbelasteten Zustand am größten und nimmt mit zunehmender Krafteinwirkung ab. Somit kann die Druckverteilung auf dem Foliensensor ermittelt werden<sup>49,50</sup>.

Sowohl die maximale Kaukraft als auch die Kaukraftausdauer können direkt als Rohdaten (raw sum) in der Software aufgezeichnet werden. Für die Umwandlung der Druckverteilung in eine konkrete Kraft in der SI-Einheit Newton ist jedoch eine Kalibrierung erforderlich. Ein Vergleich der absoluten Kaukraftwerte mit Ergebnissen aus der Literatur ist aufgrund der unterschiedlichen Messmethoden nicht möglich. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die maximale Kaukraft je nach gemessener Position im Zahnbogen variieren kann<sup>51,52</sup>. Aus diesem Grund empfiehlt es sich, die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe, die mit demselben Messverfahren gemessen wurde, zu vergleichen.

Die Messung der Zungenkraft mittels isometrischer Verfahren ermöglicht eine objektive Beurteilung der Zungenfunktion. Zur Bestimmung der Zungenkraft bei Patient\*innen mit SMA wurden logopädische Geräte eingesetzt, wie zum Beispiel das TPS-100™ (CyberMedic, Iksan, Südkorea) oder das Iowa Oral Performance Instrument® (IOPI Medical LLC, Woodinville, WA,

USA)<sup>36,46</sup>. Das IOPI® ist ein Gerät, das in der logopädischen Therapie eingesetzt wird, um die orale Muskulatur und Zungenmuskulatur zu bewerten und zu trainieren<sup>53</sup>. Die ursprüngliche Entwicklung des IOPI® erfolgte in den Jahren 1991 und 1992 durch die Studiengruppe Robin et al. mit dem Ziel, die maximale Zungenkraft zu messen<sup>54,55</sup>. Bei der Anwendung wird eine luftgefüllte Blase im anterioren oder posterioren Gaumen platziert und mit der Zunge gegen den Gaumen gedrückt. Der dabei erzeugte Druck wird vom Gerät in kPa gemessen. Bei gesunden Erwachsenen liegen die Werte der maximalen Zungenkraft bei Männern zwischen 49 und 73 kPa und bei Frauen zwischen 37 und 67 kPa, wobei höhere Werte im anterioren Gaumenbereich gemessen wurden<sup>55</sup>. Ein signifikanter Geschlechtsunterschied zugunsten höherer Werte bei Männern wurde nur anterior festgestellt<sup>55</sup>. Das IOPI®-Gerät ermöglicht die Muskelkraft, Muskelausdauer, sowie deren Veränderungen longitudinal zu überwachen.

#### **2.1.4. Kraniofaziale Morphologie bei Patient\*innen mit SMA**

Patient\*innen mit SMA zeigen eine gestörte Entwicklung im kraniofazialen Bereich, insbesondere bei einem Krankheitsbeginn im Kindesalter. Die dysfunktionale neuromuskuläre Steuerung resultiert in einer Atrophie der Kaumuskulatur sowie einer veränderten Kopfhaltung aufgrund der geschwächten Nackenmuskulatur. Diese Faktoren haben einen negativen Einfluss auf die skelettale Entwicklung und führen zu einer veränderten kraniofazialen Morphologie sowie Malokklusionen<sup>56-58</sup>. Charakteristisch ist das dolichofaziale Wachstumsmuster, welches sich bei Patient\*innen mit SMA typischerweise mit einem verlängerten unteren Gesichtsdrittel als "Long Face Syndrome" äußert<sup>58</sup>. Ein vertikaler Gesichtsschädelaufbau ist assoziiert mit einer reduzierten Kaukraft und typisch auch für andere neuromuskuläre Erkrankungen mit einhergehender Muskelschwäche<sup>59,60</sup>.

Das "Long Face Syndrome" geht mit frontal offenem Biss und einem hohen, transversal schmalen Gaumen einher<sup>58</sup>. Durch einen krankheitsbedingt schwachen Muskeltonus der Zunge bei Patient\*innen mit SMA kommt diese im Ruhezustand nicht physiologisch am Gaumen zu liegen, sondern ruht im Unterkiefer. Somit bekommen die Oberkieferzähne und der Alveolarfortsatz nicht genügend Gegendruck von palatinal, um den Druck der Muskulatur von bukkal zu widerstehen<sup>61</sup>. Dies resultiert in einem verbreiterten Zahnbogen im Unterkiefer und einem spitzen, transversal unterentwickelten Gaumen. Diese Diskrepanz zwischen schmalen Oberkiefer und breitem Unterkiefer manifestiert sich in einem lateralen Kreuzbiss, der ebenfalls charakteristisch für Patient\*innen mit SMA ist und mit einer reduzierten Kaukraft einhergeht<sup>62,63,64</sup>.

Weiterhin zu beobachten ist das unzureichende Wachstum des Unterkiefers im Vergleich zum Oberkiefer, welches eine mandibuläre Retrognathie zur Folge hat. Diese manifestiert sich in einer Distalokklusion, die ebenfalls mit einer verminderten Kaukraft assoziiert ist<sup>64</sup>. Die

zurückliegende Mandibula führt zu einer vergrößerten sagittalen Frontzahnstufe. Der zu schwache Druck der Oberlippe, bedingt durch die atrophierte orale Muskulatur, führt zur weiteren Auffächerung bzw. Protrusion der Frontzähne und vergrößert den Overjet zusätzlich<sup>58</sup>. Diese Faktoren erschweren einen kompetenten Lippenschluss. Der Zusammenhang von inkompetentem Lippenschluss, Mundatmung und einem hohen, schmalen Gaumen ist bekannt<sup>65</sup>. Eine reduzierte Mundöffnung und Mundatmung können darüber hinaus zur Austrocknung der Schleimhäute führen und die orale Hygiene der Patient\*innen mit SMA beeinträchtigen. Weiterführend kann eine Atmung mit offenem Mund die clockwise-Rotation der Mandibula und somit das vertikale Wachstumsmuster sowie die mandibuläre Retrognathie verstärken<sup>66-68</sup>.

Auf die kraniofaziale Anatomie erwachsener Patient\*innen mit SMA kann pharmakotherapeutisch nicht mehr eingewirkt werden. Die in der Kindheit und Jugend entstandenen Dysgnathien akzentuieren sich eher über die Zeit. Abzuwarten bleibt, ob die kraniofaziale Entwicklung von Kindern mit SMA, die frühzeitig ursächlich therapiert wurden, ungestört abläuft. Hierzu gibt es bisher noch keine Studien.

### **2.1.5. Therapie der spinalen Muskelatrophie**

Die Therapie der spinalen Muskelatrophie erfordert ein multidisziplinäres Management in spezialisierten Zentren. Zu berücksichtigen ist, dass das *SMN*-Protein in allen Körperzellen benötigt wird, weshalb SMA nicht allein als reine Alpha-Motoneuronen-Erkrankung, sondern als Multisystemerkrankung zu betrachten ist<sup>4</sup>. Der *SMN*-Protein-Mangel kann auch andere Organsysteme beeinträchtigen<sup>11</sup>. Für eine optimale Behandlung von Patient\*innen mit SMA ist neben der medikamentösen Therapie daher ein multidisziplinärer Ansatz erforderlich, der die Einbeziehung folgender Disziplinen umfasst: Ernährungsberatung, Physio-/Ergotherapie, Orthopädie, Logopädie, Pneumologie, regelmäßige Überprüfung und Auffrischung des Impfstatus, psychosoziale Begleitung und Betreuung, gegebenenfalls auch palliative Therapie. Die Anzahl der *SMN2*-Kopien beeinflusst die Entscheidungen bezüglich der Aufnahme in eine kausale medikamentöse Therapie, sowie die Wahl des entsprechenden Medikaments.

Es kann zwischen einem *SMN*-assoziierten Therapieansatz und einem nicht mit *SMN*-assoziierten Therapieansatz unterschieden werden<sup>4</sup>. Das erste Präparat aus der Gruppe der *SMN*-assoziierten Medikamente, das im Mai 2017 in Europa zugelassen wurde, ist das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen (Spinraza®, Biogen, Cambridge, MA, USA). Dieses Medikament erhöht die Menge an vollständigem und funktionsfähigem *SMN*-Protein, indem es an die *prä-mRNA* von *SMN2* bindet und die Spleißfaktoren verdrängt. In der Folge bleibt Exon 7 in der *mRNA* erhalten, was die Translation und somit die Produktion des *SMN*-Proteins fördert<sup>69-73</sup>. Da Nusinersen die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, ist eine wiederholte intrathekale Injektion in den Liquor cerebrospinalis notwendig<sup>74</sup>. Zunächst werden vier

Aufsättigungsdosen innerhalb der ersten zwei Monate verabreicht, danach erfolgt die Applikation alle vier Monate erneut<sup>75</sup>. Bei Patient\*innen mit erschwerter anatomischer Situation, wie beispielsweise einer Skoliose, erfolgt die Planung und Applikation CT-gesteuert (mittels Computertomografie)<sup>76</sup>. In einigen Fällen kann die Applikation mittels Port-Systemen erfolgen<sup>77,78</sup>.

Die nächste *SMN*-assoziierte Therapieoption, die seit Mai 2020 in Europa zur Verfügung steht, ist die *SMN1*-Genersatztherapie - Onasemnogen-Abepravovec xioi (AVXS-101, Zolgensma®, Novartis Gene Therapies, Durham, NC, USA)<sup>79</sup>. Es handelt sich um eine hochdosierte intravenöse Einmalgabe, die ein Viruskapsid enthält. Dieses adonoassoziierte Virus, das eine *SMN1-cDNA* und einen Promotor trägt, sollte möglichst vor dem sechsten Lebensmonat appliziert werden. In den ersten sechs Lebensmonaten ist die Blut-Hirn-Schranke noch nicht ausgereift, sodass eine Verteilung des Medikaments über die Blutbahn möglich ist. Nach dem sechsten Lebensmonat sinkt die Virusmenge, die in das zentrale Nervensystem gelangen kann<sup>80</sup>. Da die Passage der Blut-Hirn-Schranke mit zunehmendem Alter erschwert ist, sollte die Anwendung bei älteren Kindern nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen<sup>81</sup>. Die intrathekale Applikation bei erwachsenen Patient\*innen ist bislang nicht zugelassen.

Im März 2021 wurde das Medikament Risdiplam (RG7916, Evrysdi®, Roche, Basel, Schweiz) zugelassen<sup>4</sup>. Es handelt sich um das erste *SMN*-assoziierte Medikament, das oral eingenommen werden kann und daher von den Patient\*innen selbst verabreicht werden kann. Es stellt zudem eine therapeutische Option für Patient\*innen dar, bei denen eine intrathekale Applikation kontraindiziert ist, wie beispielsweise bei stark ausgeprägter Skoliose. Risdiplam wirkt ähnlich wie Nusinersen, indem es den Spleißvorgang des *SMN2*-Gens modifiziert und den Verlust von Exons 7 verhindert. In der Folge kann das *SMN2*-Gen eine erhöhte Menge an stabilem und funktionsfähigem *SMN*-Protein transkribieren und somit die Menge im Körper erhöhen<sup>82</sup>. Darüber hinaus ist Risdiplam in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und wirkt systemisch nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch in peripheren Körpergeweben<sup>83</sup>.

Zu den nicht *SMN*-assoziierten Therapieansätzen gehören sogenannte muskelverbessernde Therapien (Reldesemtiv, SRK-015, 4-Aminopyridin, Pyridostigmin) und Neuroprotektiva (Olesoxim). Diese Therapien befinden sich jedoch derzeit noch in der Erprobung und stellen somit gegenwärtig keine zugelassenen Therapieoptionen dar<sup>4</sup>.

### **2.1.6. Etablierte Motor Scores und ihre diagnostischen Lücken**

Zur Aufzeichnung des Krankheitsverlaufs oder zur Therapieevaluation werden klinische Funktionsprüfungen durchgeführt. Bei Patient\*innen ohne Therapie sollten diese mindestens einmal im Jahr veranlasst werden, bei medikamentös therapierten Patienten alle sechs Monate<sup>19</sup>. Die Ergebnisse der sogenannten "Motor Scores" sind maßgeblich vom motorischen

Funktionszustand, beziehungsweise vom SMA-Typ abhängig. Standardmäßig werden bei erwachsenen Patient\*innen mit SMA folgende Scores erhoben: HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded), RULM (Revised Upper Limb Module), ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sklerosis Functional Rating Scale-Revised) und der 6-Minuten-Gehtest. Die Ergebnisse werden in Bewertungsskalen dokumentiert, wobei für jede erfolgreich durchgeführte Übung eine bestimmte Punktzahl vergeben wird. Die Übungen sind so konzipiert, dass sie den Alltag der Patient\*innen simulieren.

HFMSE wurde speziell für das Monitoring der SMA-Erkrankung entwickelt und dient zur Beurteilung der grobmotorischen Fähigkeiten bei Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und -Typ 3<sup>84</sup>. Das Assessment-Tool umfasst 33 Übungen, die jeweils mit einer Punktzahl von 0 bis maximal 2 bewertet werden. Da die Übungen zur Beurteilung der oberen Extremitäten bei HFMSE fehlen, wird eine Erweiterung mit RULM empfohlen. Anhand der SMA-spezifischen RULM-Beurteilungsskala wird die Erfassung der grobmotorischen Fähigkeit der Arme sowohl bei gehfähigen als auch bei nicht gehfähigen Patient\*innen ermöglicht. Zunächst werden Fingerübungen durchgeführt, gefolgt von größeren Armbewegungen. Insgesamt umfasst das Testverfahren 18 oder 19 Übungen, für die jeweils eine Punktevergabe von 0 bis 2 Punkten erfolgt. RULM dient der Einschätzung, inwieweit alltägliche Tätigkeiten wie Zähneputzen, Trinken oder das Öffnen von Behältern eingeschränkt sind<sup>85</sup>.

Der ALSFRS-R ist ein Fragebogen, der ursprünglich zur Aufzeichnung von Ergebnissen klinischer Studien bei Patient\*innen mit ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) entwickelt wurde. Später fand er jedoch auch Anwendung im klinischen Alltag und bei Patient\*innen mit SMA<sup>86,87</sup>. Der überarbeitete ALSFRS-Fragebogen besteht aus 12 Fragen, die in vier Gruppen zu je drei Fragen unterteilt sind: bulbäre Funktion, Feinmotorik, Grobmotorik und respiratorische Funktion<sup>87</sup>.

Zur Erhebung der Gehfähigkeit der Patient\*innen wird ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Dabei wird die Distanz ermittelt, die die Patient\*innen innerhalb von sechs Minuten mit maximaler Geschwindigkeit zurücklegen können. Zusätzlich kann hierbei die Ausdauer beobachtet werden<sup>88</sup>.

Ein Nachteil der meisten im klinischen Alltag etablierten Motor Scores ist ihre Unfähigkeit, die bulbäre Funktion zu messen, zu bewerten oder Veränderungen aufzuzeichnen. Für die Erfassung der bulbären Funktion steht kein routinemäßiges Assessment zur Verfügung, sodass keine Rückschlüsse auf eine eingeschränkte Kaufunktion oder geschwächte Zungenfunktion gezogen werden können<sup>89</sup>. Der bulbäre Teil des ALSFRS-R-Fragebogens liefert zwar eine erste Einschätzung der bulbären Funktion, jedoch sind die Ergebnisse aufgrund der beschränkten Antwortmöglichkeiten subjektiv und grob. Für bettlägerige oder stark immobile Patient\*innen stellen diese limitierten Fragebögen dennoch ein hohes diagnostisches Potenzial dar, da die übrigen Motor Scores für solche Personen nicht oder nur

schwer durchführbar sind. So ist beispielsweise ein 6-Minuten-Gehtest bei nicht gehfähigen Patient\*innen nicht durchführbar, wodurch ein Score für Therapiemonitoring oder die Beurteilung des Krankheitsverlaufs wegfällt. Bei allen anderen Scores besteht das Risiko eines sogenannten Floor-Effekts. Dieser Effekt beschreibt das Auftreten eines Messfehlers, bei dem die Testergebnisse unterhalb des Messbereichs oder an der unteren Grenze liegen. In der Konsequenz können die Ergebnisse zwischen den Probanden nicht mehr differenziert werden, obwohl ihre wahre Leistungsfähigkeit sehr unterschiedlich sein kann<sup>90</sup>. Weniger problematisch ist der sogenannte Ceiling-Effekt, der bei Patient\*innen mit geringfügig eingeschränkter Mobilität auftritt<sup>90</sup>. In diesem Fall wird der Messbereich überschritten. Ein weiterer Nachteil der etablierten Motor Scores besteht in ihrer verminderten Sensitivität und Unfähigkeit, kleine Veränderungen zu messen und zu quantifizieren.

Um diese diagnostische Lücke der Motor Scores zu schließen und eine präzisere Aufzeichnung des Krankheitsverlaufs ebenfalls bei stark betroffenen Patient\*innen zu gewährleisten, ist eine Erweiterung der Datenerhebung erforderlich. In diesem Zusammenhang stellt die Erhebung der bulbären Funktion eine große Chance dar. Auch bei motorisch stark eingeschränkten Patient\*innen ist die bulbäre Funktion noch lange weitestgehend erhalten und kann so wertvolle Daten zum Allgemeinzustand der Patient\*innen liefern. Ein Hauptgrund, warum die bulbäre Funktion routinemäßig nicht erfasst wird, ist der Mangel an standardisierten und validen Instrumenten, die alle Bereiche der bulbären Funktion abdecken<sup>89</sup>. Häufig beschränken sie sich auf einen Aspekt, wie beispielsweise nur das Schlucken oder Sprechen. Die Tools, die versuchen, den kompletten Bereich der bulbären Funktion abzudecken, sind meist nicht präzise genug und/oder liefern keine quantitativen Daten (z.B. ALSFRS-R)<sup>89</sup>.

Einige in der Literatur beschriebenen Untersuchungen sind für den klinischen Alltag ungeeignet, wie beispielsweise MRT-Untersuchungen der Kaumuskulatur oder die von Gwak et al. durchgeführte VFSS. Die routinemäßige Etablierung scheitert nicht nur am hohen Aufwand, sondern auch an den benötigten Geräten, der Ausrüstung, geschultem Personal und dem gesteigerten Zeitaufwand<sup>36,44,89</sup>. Weitere Assessment-Scores für erwachsene Patient\*innen mit SMA sind in der bisherigen Literatur unzureichend beschrieben. Brakemeier et al. setzten im Jahr 2021 den Sydney Swallow Questionnaire (SSQ) ein, um die Motor Scores bei Patient\*innen unter Nusinersen-Therapie zu erweitern<sup>91</sup>. Dieser Fragebogen umfasst 17 Fragen zum Schlucken, die von den Patient\*innen selbst beantwortet werden. Der SSQ kann den gesamten Bereich der bulbären Funktion nicht abdecken, lieferte jedoch im Jahr 2024 Hinweise auf eine Besserung der Schluckbeschwerden bei Patient\*innen unter Risdiplam-Therapie<sup>92</sup>. Es ist anzumerken, dass diese Ergebnisse subjektiver Natur sind und nicht auf objektiven Messungen basieren.

Im Jahr 2023 untersuchten Dunaway Young et al. behandelte und unbehandelte Patient\*innen mit SMA mittels Voice Handicap Index (VHI) und Eating Assessment Tool 10 (EAT-10) und analysierten den Zusammenhang zu den klinischen Symptomen<sup>93</sup>. Es handelte sich ebenfalls um die Erweiterung der Motor Scores. Der VHI stellt ein Instrument zur Erhebung der Dysarthrie und deren Einfluss auf den Alltag dar und besteht aus einem Fragebogen mit 30 Fragen. Der EAT-10 besteht aus 10 Fragen, die das Schlucken erfassen. Die Ergebnisse zeigten Sprach- und Schluckschwierigkeiten bei nicht gehfähigen Patient\*innen mit SMA und stellten eine Korrelation zum Typ der SMA sowie dem Maß an motorischer Fähigkeit in den oberen Extremitäten fest<sup>93</sup>. Die Ergebnisse der Studie zeigten signifikante Einschränkungen der bulbären Funktion und betonten die Wichtigkeit der Erfassung dieser Dysfunktion im klinischen Alltag sowie der Entwicklung geeigneter und standardisierter Tools. Das ideale Instrument sollte Dysarthrie und Dysphagie erkennen, deren Schweregrad bestimmen, helfen die Behandlungsmaßnahmen zu identifizieren und Therapieeffekte objektiv erfassen und quantifizieren<sup>94,95</sup>.

## **2.2. Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Eine Verbesserung der Motor Scores unter medikamentöser Therapie mit Nusinersen bei erwachsenen SMA-Patient\*innen zeigte sich bisher nur bei Sittern und Walkern, bzw. bei weniger stark betroffenen SMA-Typ-3-Patient\*innen<sup>96-102</sup>. Hinsichtlich der Therapie mit Risdiplam ist die derzeitige Datenlage unzureichend<sup>103</sup>. In Untersuchungen zum Therapieeffekt wird die bulbäre Funktion kaum oder gar nicht abgebildet und die Auswirkung ursächlicher Therapien auf die bulbäre/orale Funktion bei Erwachsenen ist somit unklar. Fragebögen deuten darauf hin, dass eine Therapie subjektiv zu einer Verbesserung oder zumindest keiner Verschlechterung der bulbären Funktion führen kann<sup>91,92</sup>. Bezogen auf die Ermüdbarkeit der Kau- und Zungenmuskulatur finden sich wenige Angaben. Allgemein ist die Ermüdung bei SMA ein weniger untersuchtes Thema, da unter den Motor Scores ausschließlich im 6-Minuten-Gehtest die Ermüdbarkeit im klinischen Alltag erfasst wird. Um den Krankheitsverlauf zu beurteilen und die Effektivität und Wirksamkeit von Medikamenten zu überwachen, sind präzisere klinische Tools nötig, die alle Dimensionen der neuromuskulären Erkrankung, inklusive Ermüdbarkeit abdecken.

Eine vielversprechende Möglichkeit besteht darin, die bestehenden Motor Scores um eine Messung der oralen Funktion zu erweitern. Insbesondere bei schwer betroffenen Patient\*innen, bei denen der Floor-Effekt ein Problem der Motor Scores darstellt, könnten Messungen der maximalen Kaukraft, Zungenkraft und deren Ausdauer, sowie die Erfassung der maximalen Mundöffnung wichtige zusätzliche Informationen liefern. Da die Beeinträchtigung der bulbären Funktion erst in einem späteren Stadium der Krankheit deutlich wird und in der Regel weniger ausgeprägt ist, könnten Messungen der oralen Funktion dazu

beitragen, diese diagnostische Lücke der Motor Scores zu schließen. Sie ermöglichen die Erfassung geringfügiger Veränderungen, kontinuierliche Quantifizierung und liefern somit objektive Daten. Die Beeinträchtigung der oralen Funktion korreliert mit der Beeinträchtigung der bulbären Funktion, dem allgemeinen Krankheitsverlauf, sowie dem allgemeinen motorischen Status<sup>36</sup>. Um einen möglichst kompletten Bereich der oralen Muskulatur abzubilden und somit Rückschlüsse auf die bulbäre Funktion der Patient\*innen mit SMA ziehen zu können, wurden in dieser Arbeit die maximale Kau- und Zungenkraft und deren Ausdauer, sowie die maximale Mundöffnung gemessen und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Die vorliegende Arbeit widmet sich der zentralen Fragestellung, inwiefern sich die erhobenen Werte der oralen Funktion im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe unterscheiden und ob SMA-spezifische Charakteristika identifiziert werden können. Des Weiteren wird der Frage nachgegangen, inwiefern die Ergebnisse mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen übereinstimmen und welche zusätzlichen Informationen die Messungen der Kau- und Zungenkraftausdauer liefern können. Basierend auf diesen Fragestellungen, soll untersucht werden:

1. ob die gemessenen Werte der oralen Funktion bei erwachsenen Patient\*innen mit SMA sich von entsprechenden Werten einer gesunden Kontrollgruppe unterscheiden,
2. ob die Messungen der Ausdauer der Kau- und Zungenmuskulatur zusätzliche Informationen liefern und somit eine weitere Dimension der neuromuskulären Erkrankung abdecken,
3. ob Patient\*innen mit SMA unter der Behandlung mit Nusinersen oder Risdiplam höhere Werte im Vergleich zu unbehandelten Patient\*innen aufweisen,
4. ob Unterschiede in der oralen Funktion zwischen verschiedenen SMA-Typen bestehen (Typ 3 versus Typ 2) und
5. ob die orale Funktion mit der Gehfähigkeit der Patient\*innen mit SMA korreliert.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Materialien**

Für die Herstellung und Individualisierung des Sensors (ähnlich einer Abformung) wurden folgende Materialien benötigt: Leukoplast® (BSN Medical GmbH, Hamburg, Deutschland) und Flexitime® Automix Light Flow (A-Silikon – Vinyl Polysiloxan, Kulzer GmbH, Hanau, Deutschland). Die Kalibrierungsmodelle wurden aus Superhartgips Typ 4 (Octa-Stone®, Kulzer GmbH, Hanau, Deutschland) hergestellt.

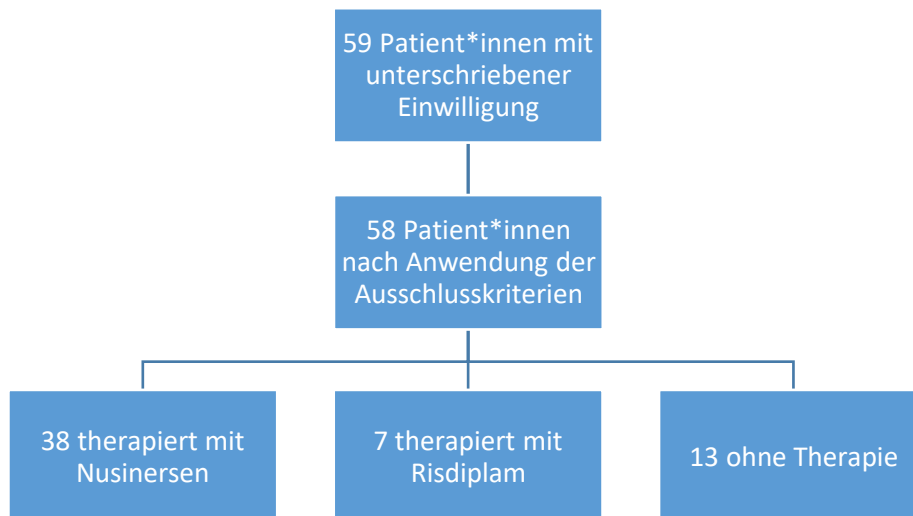
#### **3.2. Geräte, Hardware und Software**

Die Silikonschicht wurde mit der automatischen Mischpistole Dispensing Gun 2 (Kulzer GmbH, Hanau, Deutschland) auf den Kaukraft-Sensor aufgebracht. Hierbei wurden die dazugehörigen Aufsätze Mixing Tips yellow (1:1; Kulzer GmbH, Hanau, Deutschland) verwendet. Für die Messungen wurden folgende Geräte und Hardware verwendet: T-Scan™ Novus™ Handle (Tekscan, Inc., South Boston, MA, USA) und T-Scan™ Novus™ Sensor (Größe S oder L) mit Sensorhalter (Tekscan, Inc., South Boston, MA, USA). Für die Kalibrierung der Sensoren wurde ein speziell hergestelltes Kraftmessgerät genutzt, das aus einer manuellen Spindel und einem digitalen Kraftmessgerät bestand (CMV, Mönchengladbach, Germany). Die Messung der maximalen Zungenkraft und -ausdauer erfolgte unter Verwendung des Iowa Oral Performance Instrument® (IOPI® Pro Modell 3.1; IOPI Medical LLC, Woodinville, WA, USA) sowie des dazugehörigen IOPI® Connecting Tube and Tongue Bulb (IOPI Medical LLC, Woodinville, WA, USA). Die Messung der maximalen Mundöffnung erfolgte unter Verwendung eines dentalen Messlineals HSL 252-15 (Karl Hammacher GmbH, Solingen, Deutschland). Für die Zeitmessung, Audioaufzeichnung und als Taschenrechner wurde ein iPhone SE® (Modell A2296; Apple Inc., Cupertino, CA, USA) verwendet.

Für die Aufzeichnung der Kaukraftmessung wurde die I-Scan™ Software von Tekscan, Inc. aus South Boston, MA, USA genutzt. Die Messdaten wurden in der Software Microsoft® Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) gespeichert und mittels SPSS® Statistics (Version 28 0.1.0.; IBM, Armonk, NY, USA) statistisch ausgewertet.

### 3.3. Methoden

#### 3.3.1. Rekrutierung und allgemeine Datenerhebung



**Abb. 1** Flussdiagramm des gesichteten und eingeschlossenen Kollektivs.

Das Patient\*innenkollektiv bestand aus 58 erwachsenen Patient\*innen mit genetisch gesicherter 5q-assoziierten SMA-Erkrankung. Darunter befanden sich 26 Frauen und 32 Männer. 38 Patient\*innen wurden mit Nusinersen therapiert, wobei die initiale Gabe mindestens sechs Monate zurücklag. Sieben weitere Patient\*innen erhielten für mindestens sechs Monate eine Therapie mit Risdiplam. Zum Zeitpunkt der Messungen erhielten 13 Patient\*innen keine Therapie (Abb. 1). Die Rekrutierung und Terminierung der Patient\*innen erfolgte telefonisch durch Mitarbeiter\*innen der Abteilung für Kieferorthopädie der Uniklinik Köln. Vor der Erstmessung wurden die Patient\*innen über das Projekt und die damit verbundenen Risiken mündlich und schriftlich aufgeklärt und nach einer freiwilligen Einwilligung zur Teilnahme befragt. Den Studienteilnehmer\*innen wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung sowie ein Informationsbogen mit einer Patientenaufklärung ausgehändigt. Eine unterschriebene Einwilligungserklärung war Voraussetzung für eine Teilnahme. Die Teilnahme an der Studie konnte jederzeit abgebrochen oder die Einwilligung widerrufen werden.

Die allgemein-medizinischen Befunde der Patient\*innen wurden den digitalen Patientenakten entnommen und anamnestische Ergänzungen im Gespräch erfragt.

Es liegen positive Ethikvoten der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln (Referenznummer der SMA-Gruppe: 19-1137) und der Universität Essen (Referenznummer der SMA-Gruppe: 21-9851) vor.

### **3.3.2. Ein- und Ausschlusskriterien für die SMA-Gruppe**

Die Einschlusskriterien für das SMA-Patient\*innenkollektiv wurden wie folgt definiert:

- Genetisch gesicherte 5q-assoziierte SMA-Erkrankung
- Ausreichende Bezahnung im Seitenzahnbereich
- Eine maximale Mundöffnung von mindestens 8 mm
- Eine unterschriebene Einwilligungserklärung

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von Personen aus der Studie:

- Stark eingeschränkte Mundöffnung mit einer maximalen Mundöffnung < 8 mm
- Unzureichende Bezahnung im Seitenzahnbereich
- Ein zu großer Kiefer für den Foliensensor
- Kraniomandibuläre Dysfunktionen
- Andere neuromuskuläre Erkrankungen
- Respiratorische Insuffizienz mit dauerhafter Beatmung
- Schlechte Adhärenz
- Wohnort weiter als 200 km vom Studienort entfernt

### **3.3.3. Auswahl der gesunden Kontrollgruppe**

Die gesunde Kontrollgruppe setzte sich aus 45 erwachsenen Studierenden des Zahnmedizinstudiums und Mitarbeiter\*innen der Universität zu Köln zusammen, darunter 32 Frauen und 13 Männer. Vor der Erstmessung wurden die Proband\*innen über das Projekt und die damit verbundenen Risiken mündlich und schriftlich aufgeklärt und nach einer freiwilligen Einwilligung zur Teilnahme befragt. Im Anschluss wurde die Einwilligungserklärung von den Proband\*innen unterzeichnet. Den Studienteilnehmer\*innen wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung sowie ein Informationsbogen mit Aufklärung ausgehändigt. Die Proband\*innen in der Kontrollgruppe wiesen eine gute Bezahnung im Seitenzahnbereich, eine Mundöffnung von mehr als 8 mm und legten eine unterschriebene Einverständniserklärung vor. Personen mit neuromuskulären Erkrankungen oder kraniomandibulären Dysfunktionen wurden ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen, dies trat jedoch nicht auf.

Es liegt ein positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln (Referenznummer der gesunden Kontrollgruppe: 18-370) vor.

### **3.3.4. Messprotokoll: Zeitplan**

Im Rahmen des Projektes "Oral Function in SMA" wurden über einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten insgesamt bis zu 11 Messungen pro Patient\*in mit SMA, sowie pro

gesunde\*m Proband\*in in definierten Zeitabständen durchgeführt. Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit als Teilprojekt von "Oral Function in SMA" wurden Baseline-Daten beider Gruppen analysiert. Die Baseline-Daten umfassen die ersten beiden Messungen, die im Abstand von sieben bis zehn Tagen durchgeführt wurden.

Die erste Messung wurde mindestens sieben Tage vor der routinemäßigen Nusinersen-Applikation (behandelte Gruppe), im Laufe der fortlaufenden Risdiplam-Behandlung (behandelte Gruppe) oder vor der erstmaligen Einnahme von Risdiplam (unbehandelte Gruppe) durchgeführt. Die zweite Messung wurde entweder am Tag der stationären Aufnahme (ein Abend vor der Nusinersen-Applikation) oder am Tag der neuromuskulären Sprechstunde in der Poliklinik für Neurologie durchgeführt. Bei Patient\*innen, die keine Therapie erhielten und bei welchen auch keine geplant war (unbehandelte Gruppe), wurden die Messungen nach Absprache mit dem oder der jeweiligen Patient\*in zu einem beliebigen Zeitpunkt, jedoch im Abstand von mindestens sieben Tagen, durchgeführt. Die Messungen wurden entweder in der Klinik und Poliklinik für Neurologie, in der Poliklinik für Kieferorthopädie des Universitätsklinikums Köln oder nach Absprache bei dem oder der Patient\*in zu Hause durchgeführt. Die Messungen in der Kontrollgruppe wurden in den Räumlichkeiten der Universität zu Köln in denselben zeitlichen Abständen, wie bei der SMA-Gruppe (im Abstand von sieben bis zehn Tagen) durchgeführt.

### **3.3.5. Messprotokoll: Messungen der maximalen Kaukraft und -ausdauer**

Die maximale Kaukraft und -ausdauer von Patient\*innen mit SMA und gesunden Proband\*innen wurde mittels T-Scan™ Sensors (Modell T-Scan™ Novus™) und der dazugehörigen I-Scan™ Software aufgezeichnet. Vor der ersten Messung wurde die passende Größe des Sensors (Large oder Small) ausgewählt. Die Sensorgröße L (Large) umfasste eine 130 mm lange und 74 mm breite piezoelektrische Folie mit einer Aufzeichnungsfläche von 56 mm x 66 mm. Die Größe S (Small) umfasste einen 124 mm langen und 67 mm breiten Sensor mit einer Aufzeichnungsfläche von 51 mm x 58 mm. Der Sensor wurde zusammen mit dem Sensorhalter in das Handle eingesetzt und verriegelt. Anschließend wurde der Sensor-Support mit einem Leukoplast®-Klebeband abgeklebt, um die Haftung des Silikons zu erhöhen und die Stabilität des Sensors im Sensor-Support zu verbessern. Für die Individualisierung des Sensors wurden beide Sensoroberflächen mit einem dünnfließenden Abformmaterial (A-Silikon; ca. 15-20 ml) mittels einer Mischpistole beschichtet. Im Anschluss wurde der beschichtete Sensor im Mund des oder der Teilnehmer\*in platziert. Die korrekte Position und Schichtdicke der Abformung wurden durch den Kontakt des ersten Molaren im oberen und unteren Zahnbogen in der Ruheschwebelage, sowie durch die vollständige Abformung der gesamten Dentition (ohne

Berücksichtigung der Weisheitszähne bis zum zweiten Molaren) definiert. Das Material wurde für etwa zwei Minuten bei einer durchschnittlichen oralen Temperatur von 35 °C abgebunden. Nach Abnahme des Sensors aus dem Mund wurde überprüft, ob alle benötigten Zahnhöckerspitzen für eine reproduzierbare Abformung erfasst wurden. Die so gewonnenen Impressionen dienen der Reproduzierbarkeit der Platzierung des Sensors auf dem Zahnbogen der Teilnehmer\*innen für die darauffolgenden Messungen (Abb. 2).

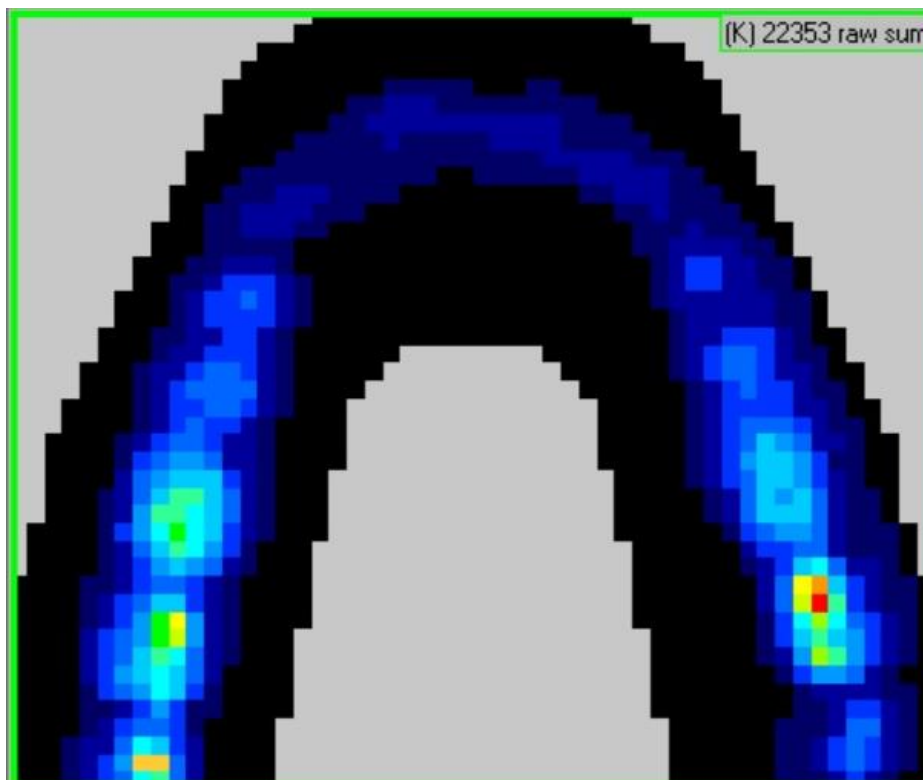


**Abb. 2** Piezoelektrischer Foliensensor Tekscan™ mit individualisierter Oberfläche, eingespannt im Sensorhalter des Handles.

Nach der Herstellung der Abformung wurde die Empfindlichkeit des Sensors für jeden oder jeder Teilnehmer\*in in der Software I-Scan™ individuell eingestellt. Die manuelle Einstellung der Messempfindlichkeit beeinflusst den Messbereich des Sensors. Die adäquate Wahl der Empfindlichkeit ist dabei von entscheidender Bedeutung, um eine korrekte Datenerfassung zu gewährleisten und eine Über- beziehungsweise Untersteuerung des Sensors vor der Kalibrierung zu vermeiden. Nach Abschluss der vorbereitenden Maßnahmen wurde die erste Messung durchgeführt. Der oder die Teilnehmer\*in wurde aufgefordert, während des

gesamten Messvorgangs aufrecht zu sitzen, den Kopf gerade zu halten und ruhig durch die Nase zu atmen. Nach der Einführung des Sensors in den Mund des oder der Teilnehmer\*in und der Überprüfung der korrekten Positionierung wurde eine Audioaufnahme mit Durchführungsanweisungen und die Datenaufzeichnung in der I-Scan™-Software gestartet. Die Versuchsperson wurde mittels Audioaufnahme aufgefordert, dreimal mit maximaler Kraft auf den Sensor zu beißen. Zwischen den einzelnen Beißvorgängen wurden zwei 30-sekündige Erholungsphasen eingelegt. Zum Abschluss der Aufzeichnung wurden die Teilnehmer\*innen gebeten, langsam zuzubeißen. Diese vierte, langsam ansteigende Kaukraftmessung diente dazu, die Druckverteilung bei 60 % der maximalen Kaukraft zu erfassen und besser darstellen zu können. Im Anschluss wurde die Messung der maximalen Kaukraft beendet.

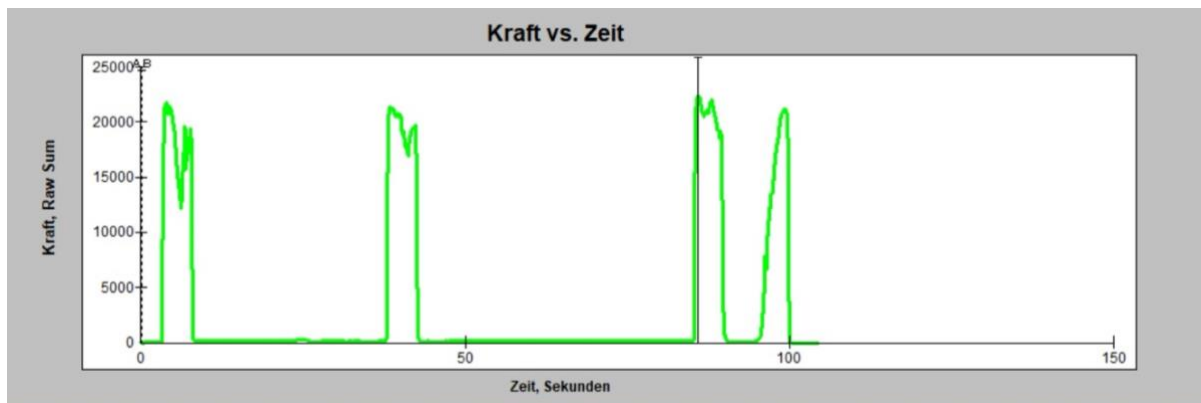
Die Widerstandsänderungen, die durch den ausgeübten Druck auf die jeweiligen Sensorzellen entstanden, wurden in der I-Scan™-Software erfasst und in Echtzeit als Druckfilm aufgezeichnet (Abb.3). Die Druckverteilung über den Zahnbogen wurde entsprechend der ausgeübten Belastung auf die jeweilige Sensorzelle farblich dargestellt. Eine blaue Färbung repräsentiert einen geringen Druck, während orangene und rote Bereiche eine starke Belastung kennzeichnen.



**Abb. 3** Farbliche Darstellung der Druckverteilung in der I-Scan-Software, hier als Standbild eines Echtzeit-Druckfilms.

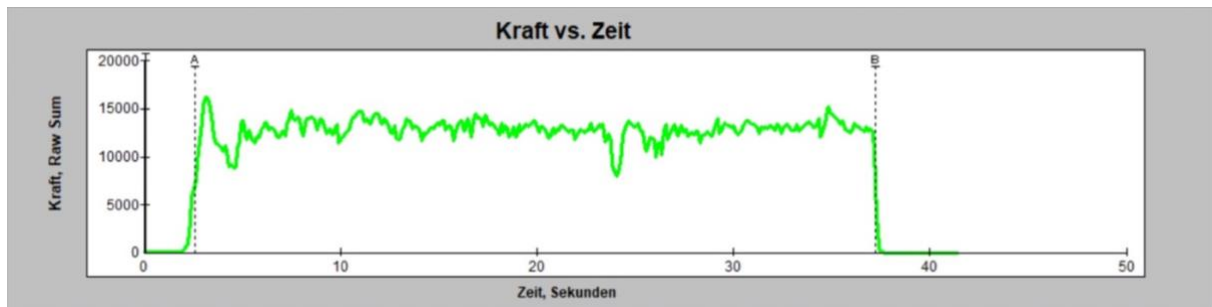
Die jeweiligen numerischen Messwerte wurden digitalisiert und als Belastungskurven in Abhängigkeit der Stärke der Widerstandsänderungen in den Sensorzellen grafisch dargestellt

(Abb. 4). Es wurden vier Belastungskurven angezeigt: die ersten drei Kurven entsprachen dem dreimaligen Zusammenbeißen mit maximaler Kraft auf den Sensor, die vierte Kurve der langsam ansteigenden Kaukraftmessung. In den dargestellten Belastungskurven konnte mithilfe eines verschiebbaren Cursors der maximale gemessene Wert in "raw sum" ermittelt und dokumentiert werden.



**Abb. 4** Belastungskurven der maximalen Kaukraftmessung.

Die Kaukraftausdauer wurde als Zeitintervall definiert, innerhalb dessen die Proband\*innen durchgehend ein Kraftniveau von 60 % ihrer zuvor gemessenen maximalen Kaukraft aufrechterhalten konnten. Zur Messung der Kaukraftausdauer wurde der Wert von 60 % des maximalen Werts berechnet und dokumentiert. Der ermittelte Zielwert wurde in der Belastungskurve mit einem Cursor als Markierung gesetzt. In Abhängigkeit der Position des Cursors auf der Belastungskurve entstand eine dementsprechende farbliche Darstellung der Druckverteilung über den Zahnbogen. Diese diente den Teilnehmer\*innen als visuelle Orientierung, um den Zielwert von 60 % konstant zu halten. In einer weiteren Aufzeichnung konnten die Teilnehmer\*innen durch das Zusammenbeißen auf den Sensor die Echtzeitabbildung steuern und diese mit der Vorlage vergleichen. Mithilfe dieses visuellen Biofeedbacks wurden die Teilnehmer\*innen angewiesen, die Echtzeitabbildung möglichst konstant bis zur totalen Ermüdung der Kaumusculatur zu halten. Die Aufzeichnung wurde beendet, sobald der Wert unter 30 % sank oder der 60 %-Wert nicht mehr konstant gehalten werden konnte. In der grafischen Auswertung der Belastungskurve für die Kaukraftausdauer wurden Anfang und Ende der Ausdauerzeit markiert, und die Zeit in Sekunden abgelesen (Abb.5).



**Abb. 5** Belastungskurve der Kaukraftausdauerermessung mit Anfang (A) und Ende (B) der Messung.

### 3.3.6. Kalibrierung der Kaukraftwerte

Die in der Software gespeicherten Werte für die maximale Kaukraft wurden als Summe der Sensorzellen unter der Bezeichnung "raw sum" gespeichert. Hierbei ist zu beachten, dass es sich nicht um eine physikalische SI-Krafteinheit handelt. Eine Umwandlung dieser Rohdaten in die physikalische Krafteinheit Newton wurde mittels Sensor-Kalibrierung durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden Gipsmodelle mit Hilfe der abgeformten Zahnbögen auf dem Sensor hergestellt. Nach dem Trimmen der Modelle und der Entfernung eventuell störender Bereiche wurden die Modelle auf dem Sensor platziert, um die reale Okklusion der Teilnehmer\*innen zu simulieren. Die Gipsmodelle wurden mittels manueller Kraftspindel aufeinandergespresst und mit einer definierten Kraft belastet (Abb. 6). Ein erster Eichpunkt wurde bei ca. 80 % der erreichten Maximalbelastung des Sensors gesetzt. Mit Hilfe dieser Kraftangabe konnte eine Eichkurve erstellt werden, deren zweiter Eichpunkt bei 0 N lag. Die numerischen Rohdaten aus der I-Scan Software wurden mithilfe der erstellten Kalibrierdatei kalibriert, um alle "raw sum"-Werte in Newton umwandeln zu können. Dieser Kalibriervorgang wurde bei jedem patientenindividuellen Sensor nach erfolgter zweiter Messung durchgeführt.



**Abb. 6** Kraftspindelgerät mit platzierten Gipsmodellen zur Kalibrierung der Messungen.

### **3.3.7. Messprotokoll: Messungen der maximalen Zungenkraft und -ausdauer**

Zur Erfassung der maximalen Zungenkraft und -ausdauer wurde das IOPI® Pro Messgerät, die Connecting Tube und der Tongue Bulb (weiter als Zungenblase) eingesetzt. Die Messungen erfolgten zu denselben Messzeitpunkten wie die Kaukraftmessungen und nach gleichem Messprotokoll. Das IOPI® Pro Messgerät wurde mittels eines Schlauches (Connecting Tube) mit der luftgefüllten Zungenblase der Größe 1 cm x 2 cm verbunden. Jeder oder jede Teilnehmer\*in erhielt eine eigene Zungenblase, die auf dem Zungenrücken platziert wurde, etwa 10 mm hinter der Zungenspitze. Während der Messung der maximalen Zungenkraft wurden die Proband\*innen aufgefordert die Zungenblase im anterioren harten Gaumen zu halten. Die blaue Blasendichtung wurde hinter den Schneidezähnen platziert,

sodass die Zungenblase unmittelbar posterior des Alveolarkammes der oberen Frontzähne zu liegen kam (Abb. 7).



**Abb. 7** Position der Zungenblase im Mund.

Um diese genaue Position für weitere Messungen reproduzieren zu können, wurde die Stelle, an der sich die Oberkiefer-Schneidezähne auf dem Connecting Tube befanden, markiert (Abb. 8). Für die Messungen der maximalen Zungenkraft wurde der Modus "Spitzenwertmodus" eingestellt. Während des Zusammenpressens der Zungenblase zeigte das IOPI®-Gerät den maximal erreichten Druckwert in kPa auf dem Display an. Zu Beginn der Messung wurde dem oder der Teilnehmer\*in eine Audioaufnahme mit Anweisungen vorgespielt. Der oder die Teilnehmer\*in wurden angewiesen, gerade zu sitzen und den Kopf aufrecht zu halten. Im Anschluss wurde der oder die Teilnehmer\*in dreimal aufgefordert, mit maximaler Kraft die Zungenblase mit der Zunge gegen den anterioren Bereich des harten Gaumens zu drücken. Das Pressen erfolgte jeweils drei Sekunden lang, gefolgt von einer 30-sekündigen Erholungsphase. Um eine mögliche Verfälschung der Messergebnisse zu vermeiden, wurde die Messung in insgesamt drei Durchläufen vorgenommen. Alle drei ermittelten Werte wurden anschließend schriftlich dokumentiert und der Maximalwert ermittelt. Während des gesamten Messvorgangs wurde der Verbindungsschlauch von der messenden Person in der korrekten Position gehalten, um ein Verrutschen der Zungenblase zu verhindern.



**Abb. 8** Das logopädische Trainingsgerät IOPI® zur Messung der maximalen Zungenkraft und -ausdauer mit angeschlossener Zungenblase, die eine Markierung für die obere Schneidezähne aufweist.

Zur Messung der Zungenkraftausdauer wurde der Wert von 60 % des maximalen Werts berechnet und dokumentiert. Der ermittelte Wert wurde im "Zielmodus" des IOPI® Pro als Zielwert eingestellt. Bei Erreichen des Zieldrucks wurde das grüne Licht an der Biofeedback-Lichtsäule sichtbar, während bei Druckwerten unterhalb des Zieldrucks ein oranges Licht angezeigt wurde. Der oder die Teilnehmer\*in wurden angewiesen, die Biofeedback-Lichtsäule zu beachten und das grüne Licht im obersten Fenster durch möglichst konstantes Pressen der Zungenblase flackernd zu halten. Die Messung der Ausdauerzeit in Sekunden wurde von der testleitenden Person gestartet, nachdem die obersten beiden Fenster der Lichtsäule erreicht wurden. Sobald die maximale Ausdauer der Zungenmuskulatur überschritten war und die Lichtsäule nicht mehr in den oberen beiden Lichtfenstern gehalten werden konnte, wurde die Messung beendet und die Ausdauerzeit in Sekunden notiert.

### 3.3.8. Messprotokoll: Messungen der maximalen Mundöffnung

Die Messung der maximalen Mundöffnung wurde als die kleinste Distanz zwischen den Schneidezahnkanten der oberen und unteren Inzisivi in Millimetern bei aktiver Mundöffnung definiert (Abb. 9). Der oder die Teilnehmer\*in wurde angewiesen, den Mund so weit wie möglich zu öffnen, um die maximale Mundöffnung zu ermitteln. Die Messung der Schneidekantendistanz erfolgte unter Verwendung eines dentalen Metalllineals zu denselben Messzeitpunkten wie die Kau- und Zungenkraftmessungen.



**Abb. 9** Messung der maximalen Mundöffnung.

### 3.3.9. Statistische Methoden und Datenspeicherung

Die Grundlage aller deskriptiven Analysen bildeten der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie die minimalen und maximalen Werte. Die statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung der statistischen Software SPSS® Statistics (Version 28.0.1.0; IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Um Verzerrungen aufgrund von Trainingseffekten oder Schwankungen abhängig von der Tagesform zu reduzieren, wurde für jede Kenngröße der Mittelwert aus der ersten und zweiten Messung verwendet. Die Verteilung der Daten wurde auf Normalverteilung mithilfe Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test getestet. Die Unterschiede in den Medianen der Messungen wurden mit Hilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Rangsummen-Tests analysiert, um die Verteilungsunterschiede zwischen der SMA-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe, sowie Verteilungsunterschiede in den SMA-Subgruppen (bezüglich der Therapie, Gehfähigkeit und des SMA-Typs) zu berücksichtigen. Die Signifikanzwerte wurden

durch die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen angepasst. Das Signifikanzniveau für alle Analysen lag bei  $p < 0,05$ .

Die Patientendaten wurden auf einem Endgerät mit Microsoft® Windows® - Betriebssystem (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) ohne Zugang zu Netzwerken gesichert. Für die Datenspeicherung wurde die Software Microsoft® Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) verwendet. Für die statistische Auswertung wurden anstelle der Patientennamen randomisierte Patientennummern verwendet und die Teilnehmer somit pseudonymisiert gespeichert. Die Speicherung der Probandendaten, Messdaten und Auswertungen ist für einen Zeitraum von 10 Jahren vorgesehen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Charakteristika der SMA-Gruppe

Die SMA-Gruppe umfasste insgesamt 58 Patient\*innen, von denen 32 männlich und 26 weiblich waren. Das Durchschnittsalter der Patient\*innen betrug 37,8 Jahre  $\pm$  12,1 Jahre. Die jüngste Patientin war 19 Jahre alt, die älteste Patientin 65 Jahre.

**Tab. 1** Charakteristika der SMA-Gruppe bezüglich des SMA-Typs.

	SMA-Typ 2		SMA-Typ 3		Andere (SMA-Typ 1 oder 4)		Gesamt	
	MW + SD	n (%)	MW + SD	n (%)	MW + SD	n (%)	MW + SD	n (%)
<b>Alter</b>	32,6 $\pm$ 7,8	21 (36,2%)	41,0 $\pm$ 12,9	35 (60,3%)	36,0 $\pm$ 24,0	2 (3,4%)	37,8 $\pm$ 12,1	58 (100%)
<b>Geschlecht</b>								
<b>männlich</b>		9 (42,9%)		22 (62,9%)		1 (50%)		32 (55,2%)
<b>weiblich</b>		12 (57,1%)		13 (37,1%)		1 (50%)		26 (44,8%)
<b>SMN2-Kopien</b>								
<b>2</b>		2 (9,5%)		0 (0%)		0 (0%)		2 (3,4%)
<b>3</b>		16 (76,2%)		7 (20%)		1 (50%)		24 (41,4%)
<b>4</b>		0 (0%)		28 (80%)		1 (50%)		29 (50%)
<b>n.a.</b>		3 (14,3%)		0 (0%)		0 (0%)		3 (5,2%)
<b>Gehfähigkeit</b>								
<b>gefhähig</b>		0 (0%)		15 (42,9%)		1 (50%)		16 (27,6%)
<b>nicht gefähig</b>		21 (100%)		20 (57,1%)		1 (50%)		42 (72,4%)
<b>Therapie</b>								
<b>Nusinersen</b>		10 (47,6%)		28 (80%)		0 (0%)		38 (65,6%)
<b>Risdiplam</b>		5 (23,8%)		2 (5,7%)		0 (0%)		7 (12,1%)
<b>naiv</b>		6 (28,6%)		5 (14,3%)		2 (100%)		13 (22,4%)
<b>HFMSE</b>	3,0 $\pm$ 5,0		29,9 $\pm$ 21,2		43,0 $\pm$ 0,0		19,9 $\pm$ 21,4	
<b>RULM</b>	9,4 $\pm$ 6,7		27,3 $\pm$ 11,1		37,0 $\pm$ 0,0		20,8 $\pm$ 13,0	

MW = Mittelwert; n = Anzahl der Probanden; n.a. = nicht angegeben; SD = Standardabweichung

Im Rahmen der genetischen Diagnostik wurden bei zwei Patient\*innen zwei *SMN2*-Kopien, bei 24 Patient\*innen drei *SMN2*-Kopien und bei 29 Patient\*innen vier *SMN2*-Kopien festgestellt (Tab. 1). Bei drei Patient\*innen war die Angabe zur Anzahl der *SMN2*-Kopien nicht dokumentiert. Bezüglich der Gehfähigkeit waren 16 Patient\*innen gefähig und 42 Patient\*innen nicht gefähig. In Bezug auf die Therapie erhielten 13 Patient\*innen keine Behandlung, während 45 Patient\*innen therapiert wurden, wobei sieben Patient\*innen mit

Risdiplam und 38 Patient\*innen mit Nusinersen behandelt wurden. Insgesamt wurden 21 Patient\*innen mit SMA Typ 2, 35 Patient\*innen mit SMA Typ 3 sowie jeweils ein oder eine Patient\*in mit SMA Typ 1 und SMA Typ 4 diagnostiziert (Tab. 1).

Die SMA-Typ-2-Gruppe umfasste neun männliche und 12 weibliche Patient\*innen mit einem Durchschnittsalter von  $32,6 \pm 7,8$  Jahren. Innerhalb dieser Gruppe wiesen zwei Patient\*innen zwei *SMN2*-Kopien und 16 Patient\*innen drei *SMN2*-Kopien auf. In drei Fällen wurden keine Angaben gemacht. Alle Patient\*innen der SMA-Typ-2-Gruppe waren nicht gehfähig. Insgesamt erhielten 15 Patient\*innen eine Therapie (davon wurden zehn Personen mit Nusinersen und fünf mit Risdiplam therapiert), während sechs weitere Patient\*innen keiner Therapie unterzogen wurden.

Die SMA-Typ-3-Gruppe umfasste 35 Männer und 22 Frauen mit einem Durchschnittsalter von  $41,0 \pm 12,9$  Jahren. Insgesamt wurden sieben Patient\*innen mit drei *SMN2*-Kopien, sowie 28 Patient\*innen mit vier *SMN2*-Kopien diagnostiziert. Fünfzehn Patient\*innen aus der SMA-Typ-3-Gruppe waren gehfähig, während 20 Patient\*innen nicht gehfähig waren. Insgesamt 30 Patient\*innen wurden therapiert (davon 28 mit Nusinersen und zwei mit Risdiplam), während fünf weitere Patient\*innen keine Therapie erhielten (Tab. 1).

#### 4.2. Charakteristika der gesunden Kontrollgruppe

Die gesunde Kontrollgruppe umfasste 45 gesunde Proband\*innen, von denen 13 männlich und 32 weiblich waren (Tab. 2).

**Tab. 2** Charakteristika der Kontrollgruppe.

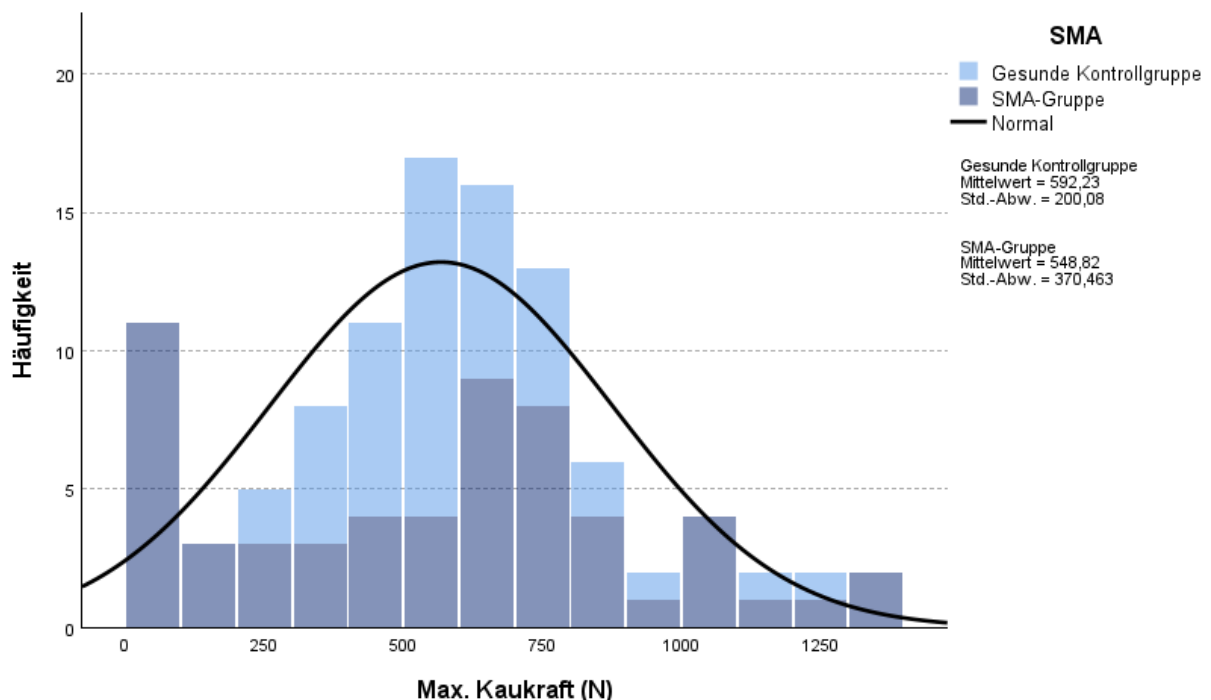
	MW + SD	n (%)
<b>Alter</b>	23,9 ± 8,5	45 (100%)
<b>Geschlecht</b>		
<b>männlich</b>		13 (28,9%)
<b>weiblich</b>		32 (71,1%)

Das Durchschnittsalter der Proband\*innen belief sich auf 23,9 Jahre ± 8,5 Jahre. Die jüngste Probandin war 17 Jahre alt, die älteste 57 Jahre alt.

### 4.3. Verteilung der Daten

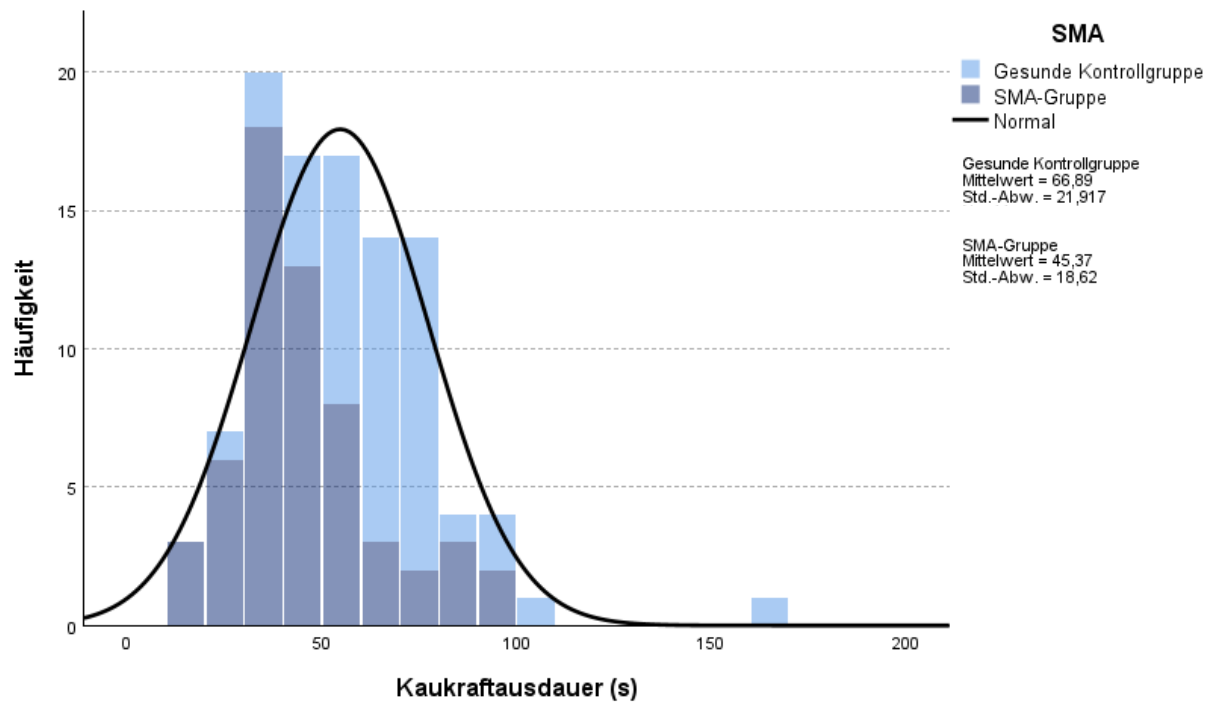
Alle Daten dieser Arbeit wurden auf Normalverteilung mittels visueller Inspektion, Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test geprüft. Die resultierende Häufigkeitsverteilung der Werte aus den Messungen der oralen Funktion wurden in den Abbildungen 10 bis 14 für die gesunde Kontrollgruppe und die erkrankte SMA-Gruppe grafisch dargestellt. Visuell konnte die Abweichung von der Normalverteilung größtenteils bestätigt werden.

Die in Abbildung 10 dargestellte grafische Darstellung der maximalen Kaukraftwerte zeigt, dass die Daten, insbesondere in der SMA-Gruppe, von der Normalverteilung abweichen. Die SMA-Gruppe wies eine größere Streuung der Werte mit einer höheren Standardabweichung auf, was auf eine erhöhte Variabilität innerhalb der Gruppe hinweist. Die Kontrollgruppe zeigte eine geringere Abweichung von der Normalverteilung. Der Mittelwert und die Standardabweichung der erfassten Werte für die gesunde Kontrollgruppe beliefen sich auf  $592,23 \text{ N} \pm 200,08 \text{ N}$ ; der Mittelwert für die SMA-Gruppe betrug  $548,82 \text{ N} \pm 370,46 \text{ N}$ .



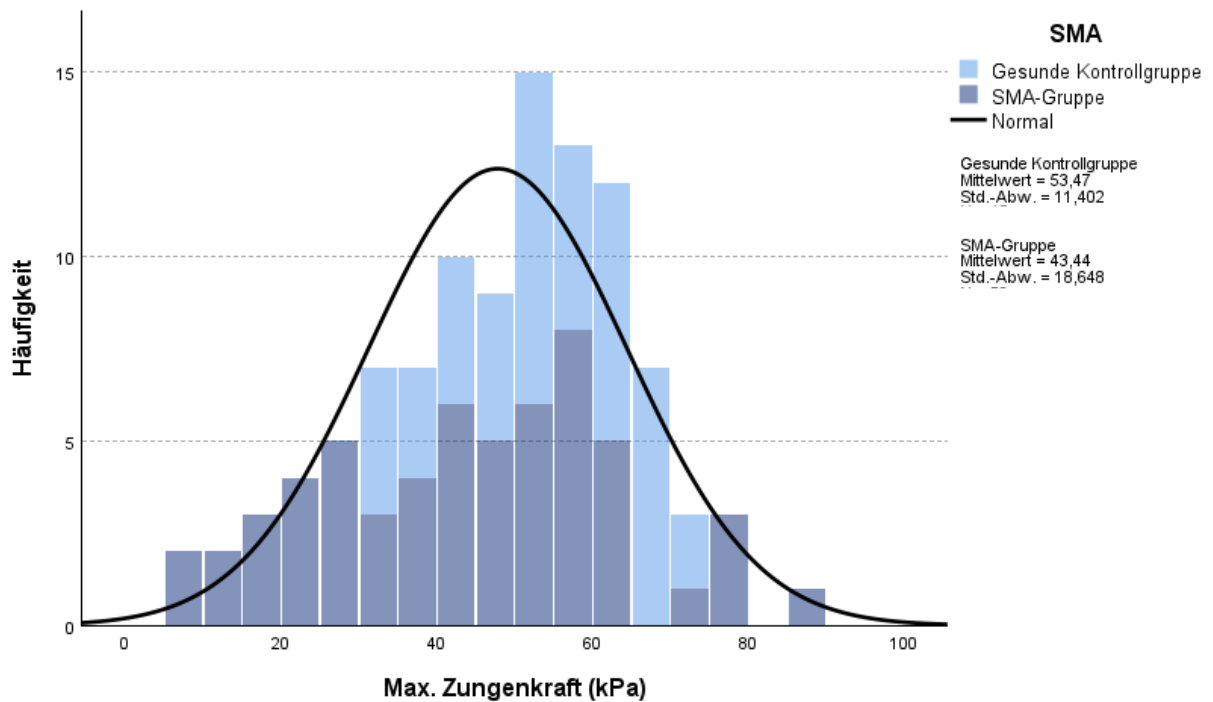
**Abb. 10** Histogramm der maximalen Kaukraft für die gesunde Kontrollgruppe (hellblau) und die SMA-Gruppe (dunkelblau). Die schwarze Linie stellt eine angenommene Normalverteilung dar. Die SMA-Gruppe zeigt eine leichte Rechtsschiefe mit breiter Streuung.

In der Abbildung 11 deutet die grafische Darstellung für die Kaukraftausdauer auf eine nicht normale Verteilung in beiden Gruppen hin. Die SMA-Gruppe weist eine breitere Streuung der Werte als die Kontrollgruppe auf. Der Mittelwert und die Standardabweichungen der erfassten Werte für die gesunde Kontrollgruppe beliefen sich auf  $66,89 \text{ s} \pm 21,92 \text{ s}$ ; der Mittelwert für die SMA-Gruppe betrug  $45,37 \text{ s} \pm 18,62 \text{ s}$ .



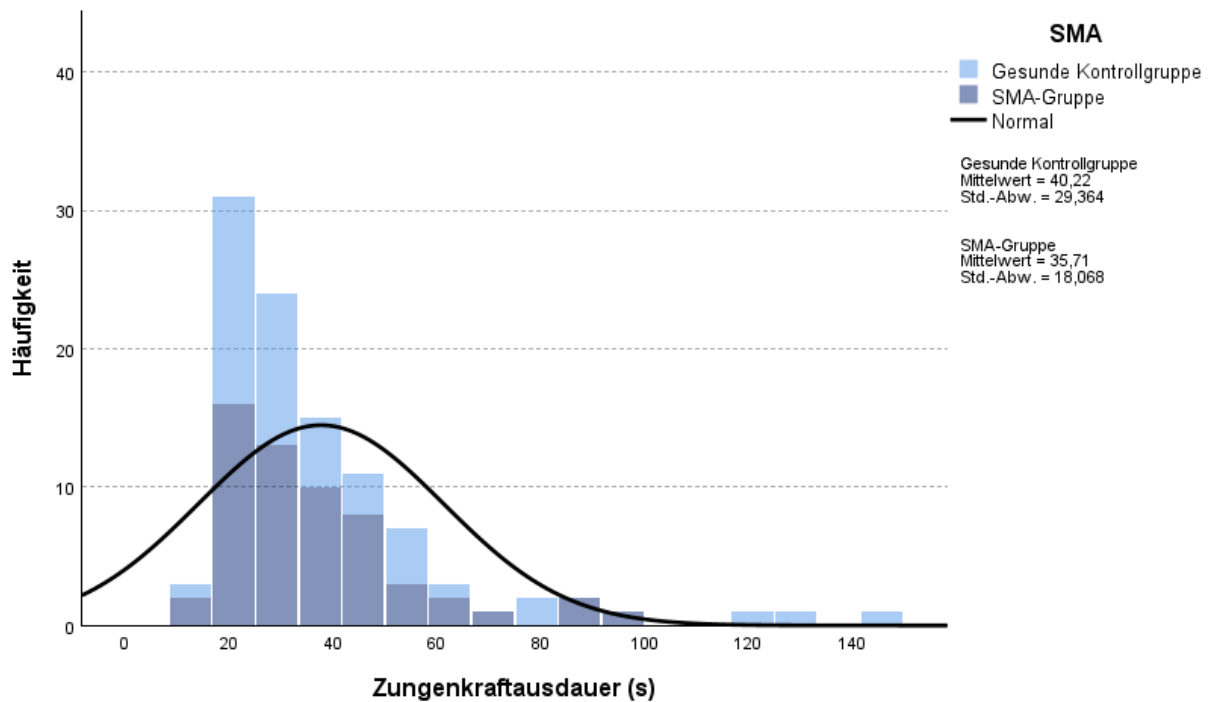
**Abb. 11** Histogramm der Kaukraftausdauer für die gesunde Kontrollgruppe (hellblau) und die SMA-Gruppe (dunkelblau). Die schwarze Linie stellt eine angenommene Normalverteilung dar. Beide Gruppen zeigen eine leichte Rechtsschiefe.

Innerhalb der SMA-Gruppe präsentiert sich die Häufigkeitsverteilung der maximalen Zungenkraft-Werte visuell stark asymmetrisch mit großer Streuung (Abb. 12). Der Mittelwert und die Standardabweichungen der erfassten Werte für die SMA-Gruppe beliefen sich auf  $43,44 \text{ kPa} \pm 18,65 \text{ kPa}$ . Im Vergleich dazu weist die Verteilung in der Kontrollgruppe eine symmetrische, normalverteilte Struktur auf, mit einer geringeren Streuung um den Mittelwert von  $53,47 \text{ kPa} \pm 11,40 \text{ kPa}$ .



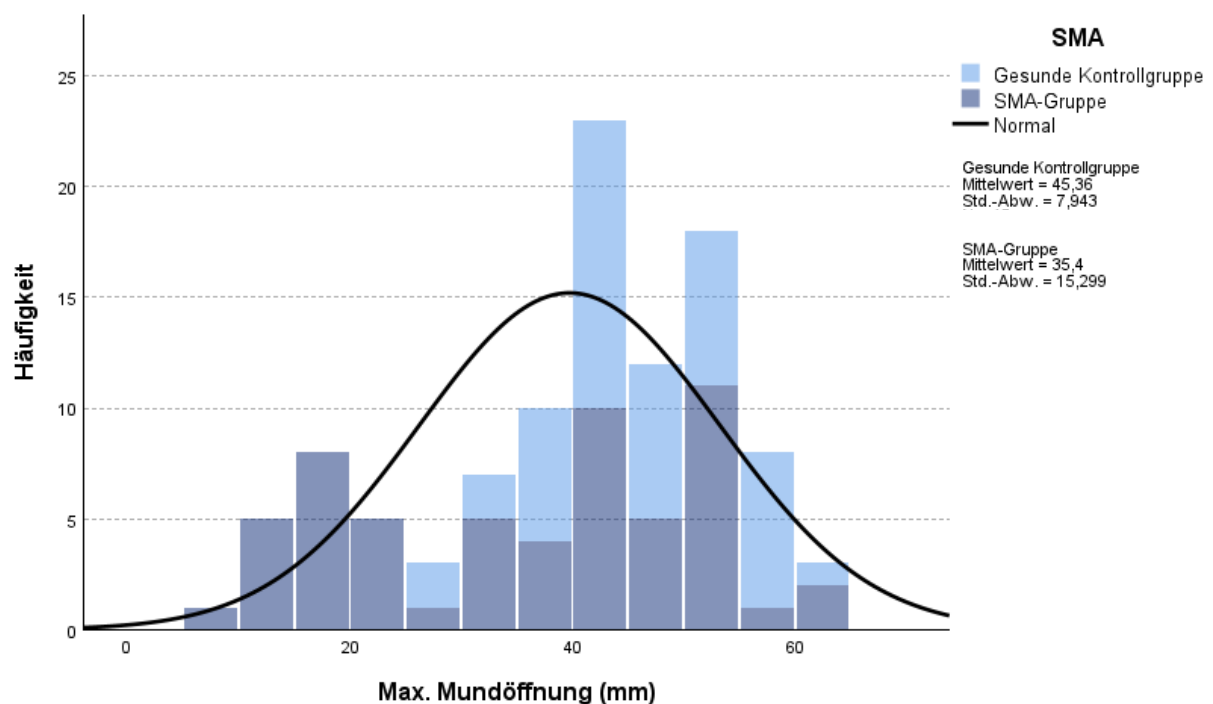
**Abb. 12** Histogramm der maximalen Zungenkraft für die gesunde Kontrollgruppe (hellblau) und die SMA-Gruppe (dunkelblau). Die schwarze Linie stellt eine angenommene Normalverteilung dar. Die SMA-Gruppe zeigt eine starke Asymmetrie mit leichter Rechtsschiefe.

In beiden Gruppen waren die Werte für die Zungenkraftausdauer weitgehend symmetrisch verteilt (Abb. 13). In der SMA-Gruppe ist kaum Schiefe sichtbar. Die Kontrollgruppe wies einige höhere Werte auf, jedoch ohne starke Schiefe. Der Mittelwert und die Standardabweichung der erfassten Werte für die SMA-Gruppe beliefen sich auf  $35,71 \text{ s} \pm 18,07 \text{ s}$ ; der Mittelwert für die gesunde Kontrollgruppe betrug  $40,22 \text{ s} \pm 29,36 \text{ s}$ .



**Abb. 13** Histogramm der Zungenkraftausdauer für die gesunde Kontrollgruppe (hellblau) und die SMA-Gruppe (dunkelblau). Die schwarze Linie stellt eine angenommene Normalverteilung dar. Beide Gruppen weisen eine Normalverteilung auf.

Die grafische Darstellung in Abbildung 14 zeigt Abweichungen von der Normalverteilung sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der SMA-Gruppe. Die SMA-Gruppe weist eine größere Standardabweichung von 15,30 mm bei einem Mittelwert von 35,40 mm auf, was auf eine größere Variabilität innerhalb der Gruppe hinweist. Die Kontrollgruppe zeigt eine ausgeprägte Abweichung von der Normalverteilung. Der Mittelwert und die Standardabweichung der erfassten Werte für gesunde Kontrollgruppe beliefen sich auf 45,36 mm  $\pm$  7,94 mm.



**Abb. 14** Histogramm der maximalen Mundöffnung für die gesunde Kontrollgruppe (hellblau) und die SMA-Gruppe (dunkelblau). Die schwarze Linie stellt eine angenommene Normalverteilung dar. Die SMA-Gruppe zeigt eine leichte Rechtsschiefe mit großer Streuung; die Kontrollgruppe zeigt eine starke Asymmetrie.

Die Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Tests für die gesunde Kontrollgruppe und die SMA-Gruppe sind in den Tabellen 3 und 4 getrennt dargestellt.

Die Ergebnisse für die maximale Kaukraft in der Kontrollgruppe waren zum Teil widersprüchlich (Tab. 3). Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte im Gegensatz zum Shapiro-Wilk-Test keine statistisch signifikante Abweichung von der Normalverteilung ( $p = 0,007$  und  $p = 0,057$ ). Ebenfalls statistisch signifikante Abweichungen von der Normalverteilung ergaben sich für die Werte in der Kaukraftausdauer und maximalen Mundöffnung ( $p < 0,001$  für Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test). Die Werte der maximalen Zungenkraft und -ausdauer wiesen eine normale Verteilung auf ( $p = 0,200$  für

Kolmogorov-Smirnov-Test für maximale Zungenkraft und -ausdauer und  $p = 0,479$  und  $p = 0,060$  für Shapiro-Wilk-Test; Tab. 3).

**Tab. 3** Tests auf Normalverteilung in der Kontrollgruppe (Signifikanzniveau liegt bei  $p < 0,05$ ).

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
<b>Max. Kaukraft</b>	0,131	44	0,057	0,924	44	0,007*
<b>Kaukraftausdauer</b>	0,184	44	<0,001*	0,815	44	<0,001*
<b>Max. Zungenkraft</b>	0,102	44	0,200	0,976	44	0,479
<b>Zungenkraftausdauer</b>	0,101	44	0,200	0,951	44	0,060
<b>Max. Mundöffnung</b>	0,222	44	<0,001*	0,693	44	<0,001*

df = Freiheitsgrade

Die Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung für die SMA-Gruppe sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Ergebnisse für die maximale Kaukraft waren in der SMA-Gruppe ebenfalls widersprüchlich. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab eine Normalverteilung der Messdaten ( $p = 0,200$ ), der Shapiro-Wilk-Test zeigte hingegen eine statistische Signifikanz für die Abweichung von der Normalverteilung ( $p = 0,032$ ) auf.

**Tab. 4** Tests auf Normalverteilung in der SMA-Gruppe (Signifikanzniveau liegt bei  $p < 0,05$ ).

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
<b>Max. Kaukraft</b>	0,087	58	0,200	0,955	58	0,032*
<b>Kaukraftausdauer</b>	0,120	58	0,038*	0,935	58	0,004*
<b>Max. Zungenkraft</b>	0,136	58	0,009*	0,933	58	0,003*
<b>Zungenkraftausdauer</b>	0,063	58	0,200	0,980	58	0,466
<b>Max. Mundöffnung</b>	0,142	58	0,005*	0,866	58	<0,001*

df = Freiheitsgrade

Ebenso statistisch signifikante Abweichungen ergaben sich für die Kaukraftausdauer ( $p = 0,038$  für Kolmogorov-Smirnov- und  $p = 0,004$  für Shapiro-Wilk-Test) sowie für die maximale Zungenkraft ( $p = 0,009$  für Kolmogorov-Smirnov- und  $p = 0,003$  für Shapiro-Wilk-Test) und für die maximale Mundöffnung ( $p = 0,005$  für Kolmogorov-Smirnov-

und  $p < 0,001$  für Shapiro-Wilk-Test). Die Messdaten der Zungenkraftausdauer entsprachen laut Kolmogorov-Smirnov- ( $p = 0,200$ ) und Shapiro-Wilk-Test ( $p = 0,466$ ) der Normalverteilung (Tab. 4).

Selbst bei teilweise statistischer Übereinstimmung mit einer Normalverteilung wurden die statistischen Auswertungen in den folgenden Abschnitten konservativ anhand von Medianen fortgeführt und dementsprechend nicht-parametrische Tests verwendet.

#### 4.4. Orale Funktion bei Patient\*innen mit SMA im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe – Gesamtauswertung

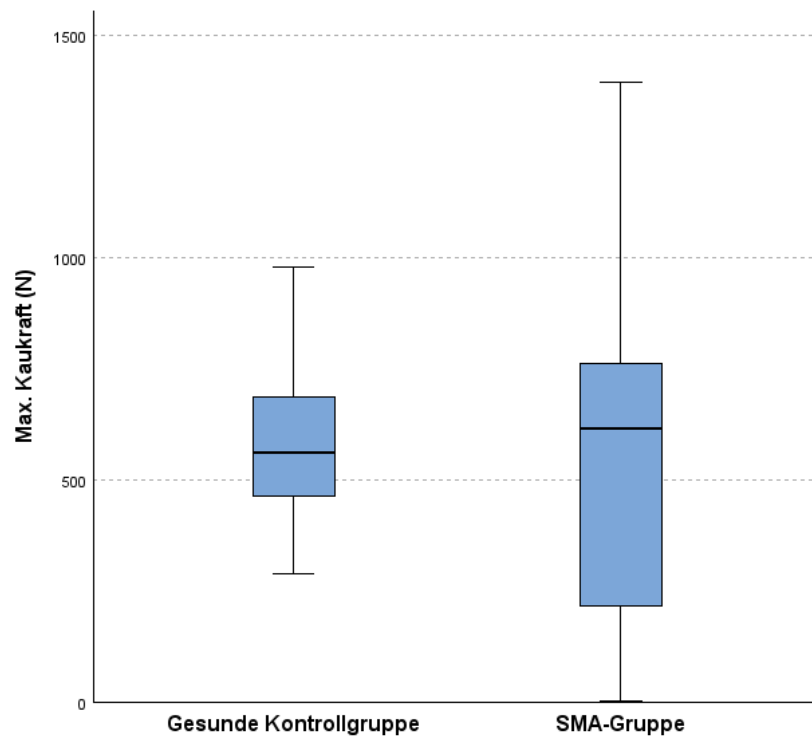
Der Vergleich der oralen Funktion zwischen der SMA-Gruppe und der Kontrollgruppe ergab statistisch signifikante Unterschiede bei drei der fünf Parameter mit niedrigeren Werten in der SMA-Gruppe. Die Analyse wurde unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummen-Tests durchgeführt (Tab. 5). In den Abbildungen 15 bis 19 sind die Medianvergleiche grafisch dargestellt.

**Tab. 5** Medianwerte der oralen Funktion (Signifikanzniveau liegt bei  $p < 0,05$ ).

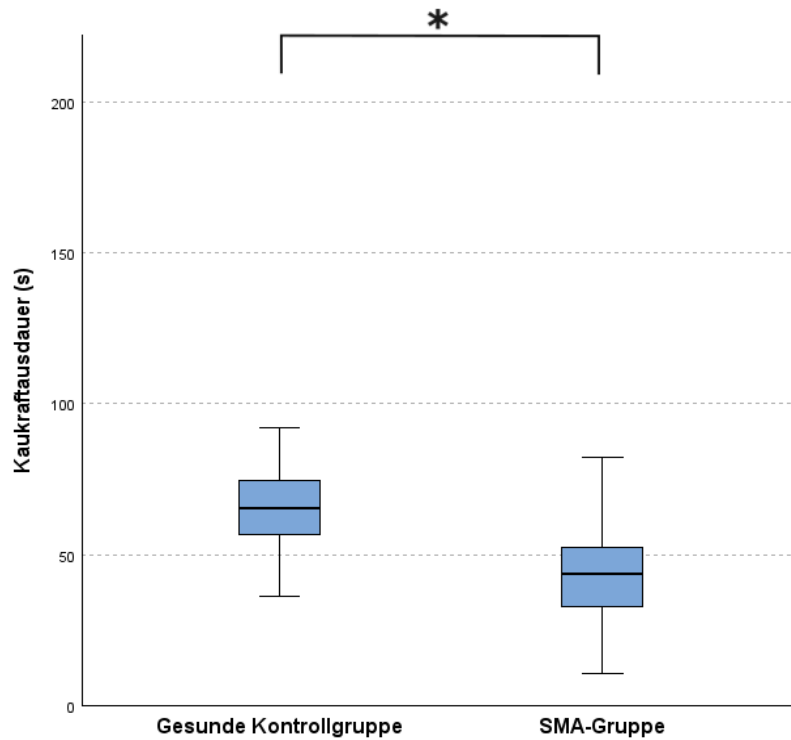
	SMA-Gruppe (n = 58)				Gesunde Kontrollgruppe (n = 45)				p-Wert
	Median	SD	Min.	Max.	Median	SD	Min.	Max.	
<b>Max. Kaukraft (N)</b>	614,58	±370,46	2,70	1394,05	560,43	±200,08	289,90	1211,20	0,549
<b>Kaukraftausdauer (s)</b>	43,48	±18,62	10,45	96,85	65,25	±21,92	29,50	168,50	<0,001*
<b>Max. Zungenkraft (kPa)</b>	44,75	±18,65	9,00	88,00	53,50	±11,14	33,50	72,00	0,004*
<b>Zungenkraftausdauer (s)</b>	31,23	±18,07	11,50	93,50	29,50	±29,68	15,00	146,50	0,756
<b>Max. Mundöffnung (mm)</b>	39,75	±15,30	8,00	64,00	44,00	±7,94	28,00	60,00	0,017*

Die Mediane der maximalen Kaukraft betragen in der SMA-Gruppe 614,58 N ± 370,46 N und in der Kontrollgruppe 560,43 N ± 200,08 N (Tab. 5). Ein Vergleich der Mediane ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,549$ ; Abb. 15). In der Kaukraftausdauer wies die SMA-Gruppe statistisch signifikant niedrigere Werte als die Kontrollgruppe auf ( $p < 0,001$ ; Abb. 16). Die Mediane betragen in der SMA-Gruppe 43,48 s ± 18,62 s und in der Kontrollgruppe 65,25 s ± 21,92 s (Tab. 5). Im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe wiesen Patient\*innen mit SMA statistisch signifikant niedrigere Werte in der maximalen Zungenkraft auf ( $p = 0,004$ ; Abb. 16). Die Mediane in der SMA-Gruppe lagen bei 44,75 kPa ± 18,65 kPa und in der Kontrollgruppe bei 53 kPa ± 11,4 kPa (Tab. 5). Hinsichtlich der maximalen Zungenkraftausdauer konnte kein statistisch signifikanter Unterschied

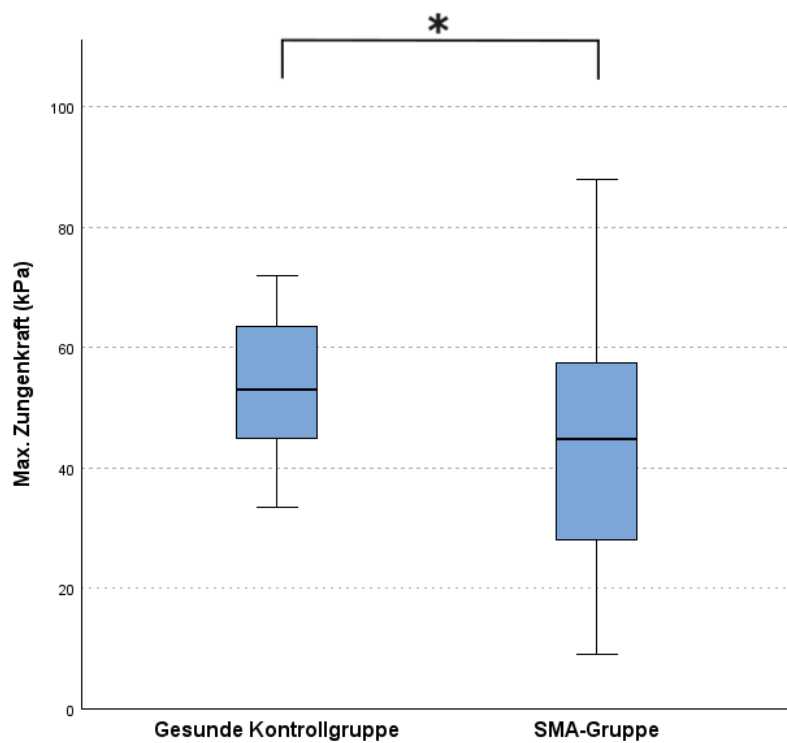
festgestellt werden ( $p = 0,756$ ; Abb. 18). Die Mediane betragen  $31,23 \text{ s} \pm 18,07 \text{ s}$  für die SMA-Gruppe und  $29,50 \text{ s} \pm 29,36 \text{ s}$  für die Kontrollgruppe (Tab. 5). Die Medianwerte der maximalen Mundöffnung betragen in der SMA-Gruppe  $39,75 \text{ mm} \pm 15,30 \text{ mm}$  und in der Kontrollgruppe  $44,00 \text{ mm} \pm 7,94 \text{ mm}$  (Tab. 5). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,017$ ; Abb. 19).



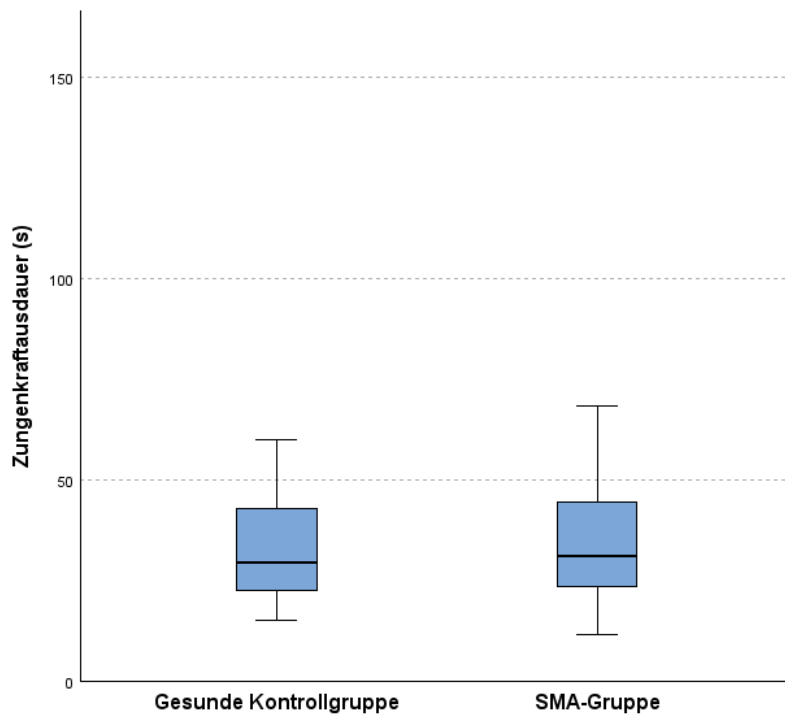
**Abb. 15** Vergleich der Mediane der maximalen Kaukraft in der SMA-Gruppe vs. Kontrollgruppe. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,549$ ).



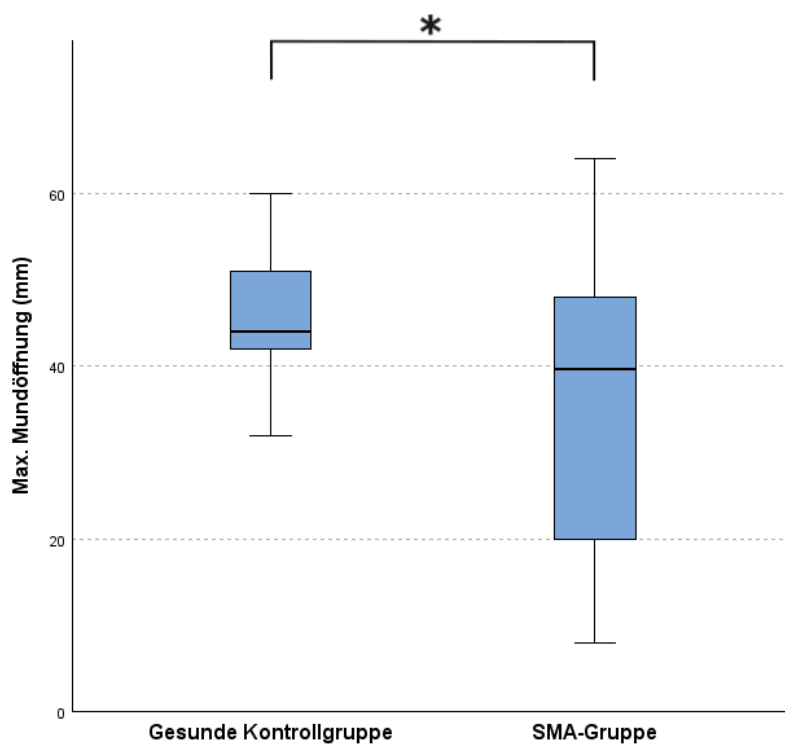
**Abb. 16** Vergleich der Mediane der Kaukraftausdauer in der SMA-Gruppe vs. Kontrollgruppe. Die SMA-Gruppe wies statistisch signifikant niedrigere Werte auf ( $p < 0,001$ ).



**Abb. 17** Vergleich der Mediane der maximalen Zungenkraft in der SMA-Gruppe vs. Kontrollgruppe. Die SMA-Gruppe wies statistisch signifikant niedrigere Werte auf ( $p = 0,004$ ).



**Abb. 18** Vergleich der Mediane der Zungenkraftausdauer SMA-Gruppe vs. Kontrollgruppe. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,756$ ).



**Abb. 19** Vergleich der Mediane der maximalen Mundöffnung in der SMA-Gruppe vs. Kontrollgruppe. Die SMA-Gruppe wies statistisch signifikant niedrigere Werte auf ( $p = 0,017$ ).

#### 4.4.1. Stratifizierte Subgruppenanalyse basierend auf SMA-Typ

Die Subgruppenanalysen wurden mittels der nicht-parametrischen Wilcoxon-Rangsummen-Tests durchgeführt. Tabelle 6 zeigt die Medianwerte der Messungen der oralen Funktion für die SMA-Typen 2 und 3.

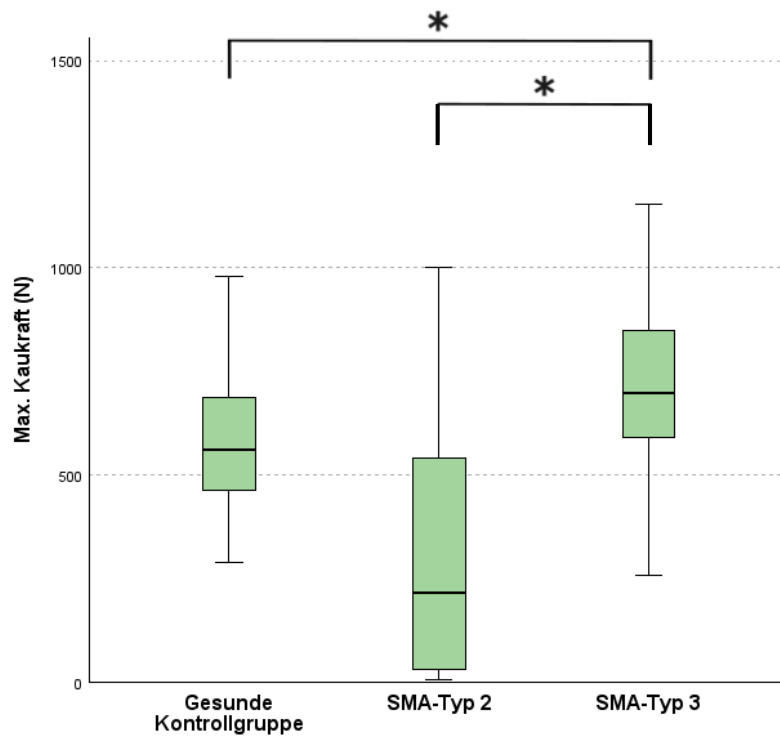
**Tab. 6** Medianwerte der Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3.

	SMA-Typ 2 (n = 21)				SMA-Typ 3 (n = 35)			
	Median	SD	Min.	Max.	Median	SD	Min.	Max.
<b>Max. Kaukraft (N)</b>	215,90	±319,82	6,60	1002,40	696,45	±311,14	2,70	1394,05
<b>Kaukraftausdauer (s)</b>	33,50	±18,51	10,45	82,65	45,00	±18,65	16,95	96,85
<b>Max. Zungenkraft (kPa)</b>	28,00	±13,59	9,00	56,50	53,00	±15,16	19,00	88,00
<b>Zungenkraftausdauer (s)</b>	36,50	±24,63	11,50	93,50	27,50	±12,03	12,00	55,50
<b>Max. Mundöffnung (mm)</b>	19,50	±11,07	8,00	48,00	47,00	±11,91	10,00	64,00

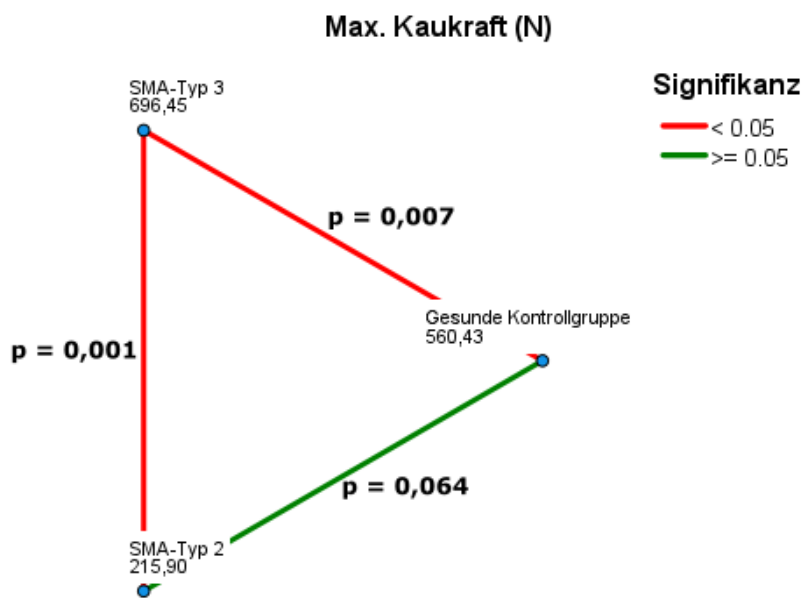
Der Gruppenvergleich stratifiziert nach SMA-Typen. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 20 bis 24 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe dargestellt.

Der Medianwert der maximalen Kaukraft betrug in der SMA-Typ-2-Gruppe 215,90 N ± 319,82 N, in der SMA-Typ-3-Gruppe 696,45 N ± 311,14 N und in der Kontrollgruppe 560,43 ± 200,08 N (Tab. 6). Der Medianvergleich der maximalen Kaukraftwerte zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der SMA-Typ-2-Gruppe ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,064$ ; Abb. 20). Im Vergleich der Kontrollgruppe zur SMA-Typ-3-Gruppe wurden statistisch signifikant höhere Werte in der SMA-Typ-3-Gruppe festgestellt ( $p = 0,007$ ; Abb. 20). Ebenso zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen SMA-Typ-2 und -Typ-3 mit höheren Werten für die SMA-Typ-3-Gruppe ( $p = 0,001$ ; Abb. 20).

**A**



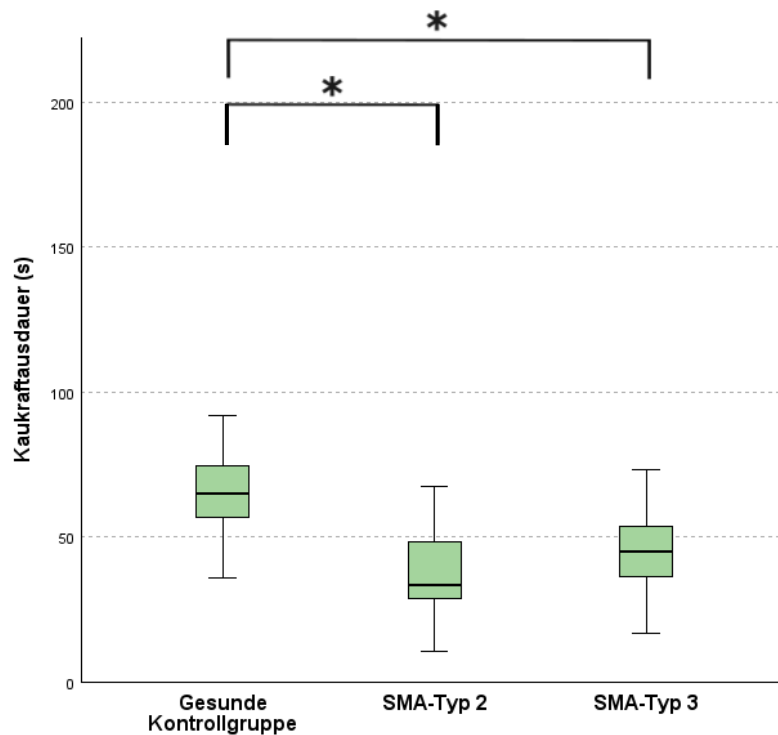
**B**



**Abb. 20 A:** Vergleich der Mediane der maximalen Kaukraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. **B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Newton).

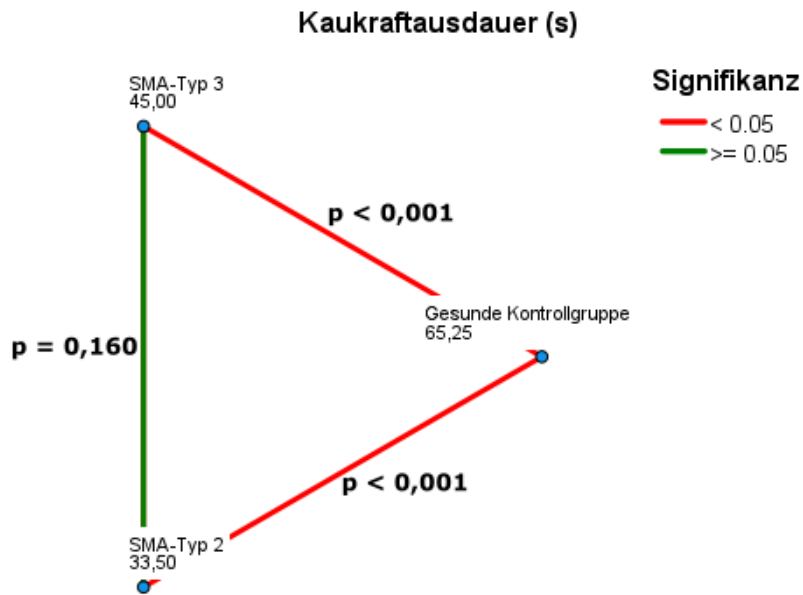
Hinsichtlich der maximalen Kaukraftausdauer wurden statistisch signifikante Unterschiede in den Medianwerten zwischen den Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und der gesunden Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ) sowie zwischen Patient\*innen mit SMA-Typ 3 und der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ) festgestellt (Abb. 21). Die Medianwerte für die Kaukraftausdauer lagen in der SMA-Typ-2-Gruppe bei  $33,50 \text{ s} \pm 18,51 \text{ s}$ , in der SMA-Typ-3-Gruppe bei  $45 \text{ s} \pm 18,65 \text{ s}$  und bei den gesunden Patient\*innen statistisch signifikant höher, bei  $65,25 \text{ s} \pm 21,92 \text{ s}$  (Tab. 6). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den SMA-Typ-Subgruppen festgestellt werden ( $p = 0,160$ ; Abb. 21).

**A**



**Abb. 21 A:** Vergleich der Mediane der Kaukraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert.

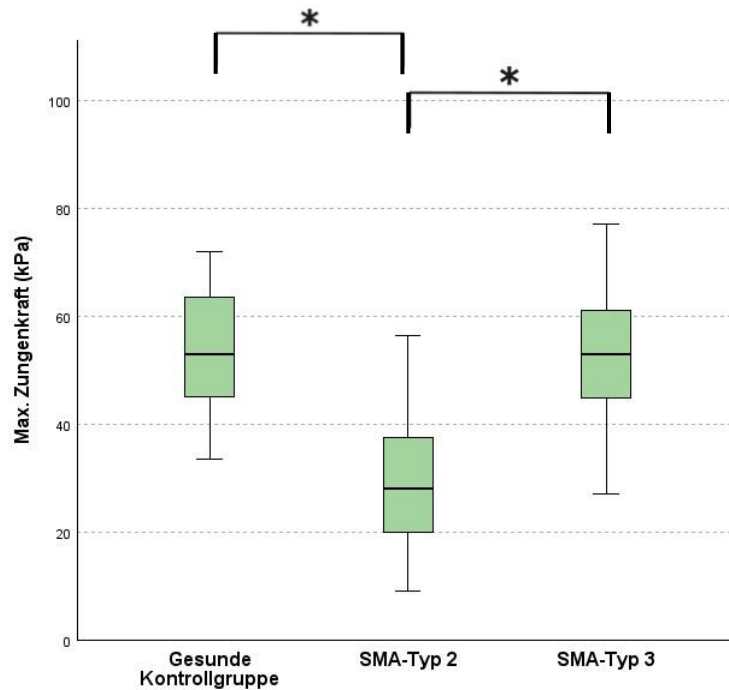
## B



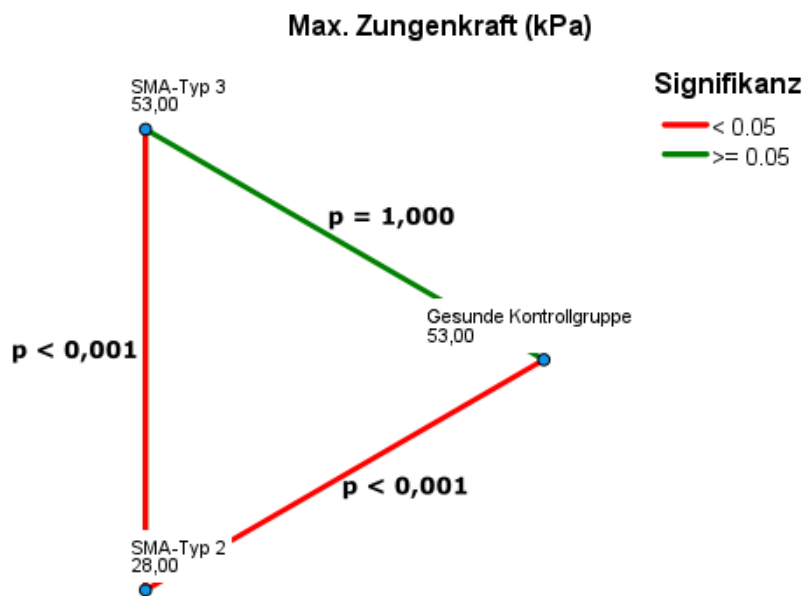
**Abb. 21 B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden).

Der Vergleich der maximalen Zungenkraftwerte ergab einen statistisch signifikant höheren Median in der SMA-Typ-3-Gruppe von  $53,00 \text{ kPa} \pm 15,16 \text{ kPa}$  im Vergleich zur SMA-Typ-2-Gruppe von  $28,00 \text{ kPa} \pm 13,59 \text{ kPa}$  ( $p < 0,001$ ; Tab. 6; Abb. 22). In der gesunden Kontrollgruppe lag der Medianwert der maximalen Zungenkraft bei  $53 \text{ kPa} \pm 11,40 \text{ kPa}$  und war statistisch signifikant höher als in der SMA-Typ-2-Gruppe ( $p < 0,001$ ; Tab. 6; Abb. 22). Der Vergleich zwischen Patient\*innen mit SMA-Typ 3 und der Kontrollgruppe ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 1,000$ ; Abb. 22).

**A**



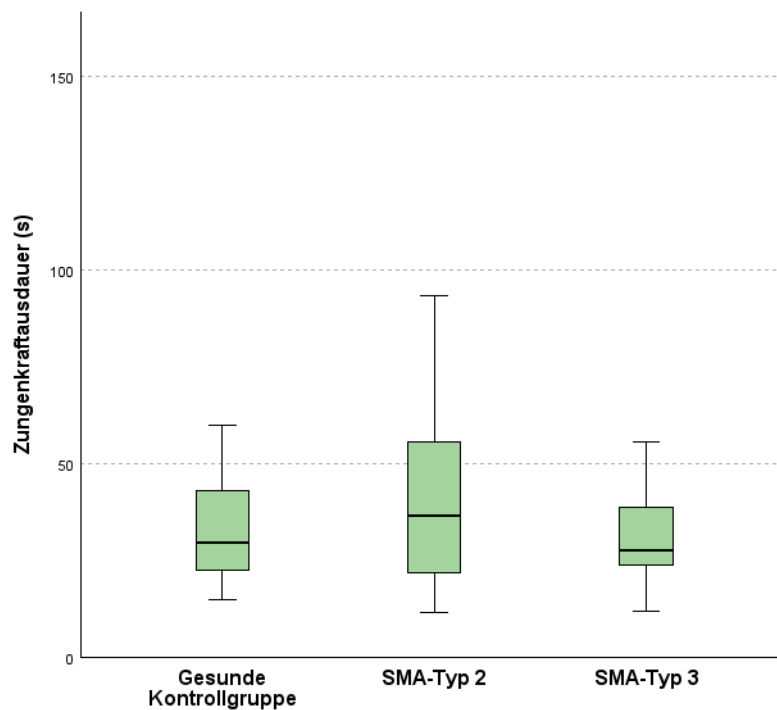
**B**



**Abb. 22 A:** Vergleich der Mediane der maximalen Zungenkraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. **B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Kilopascal).

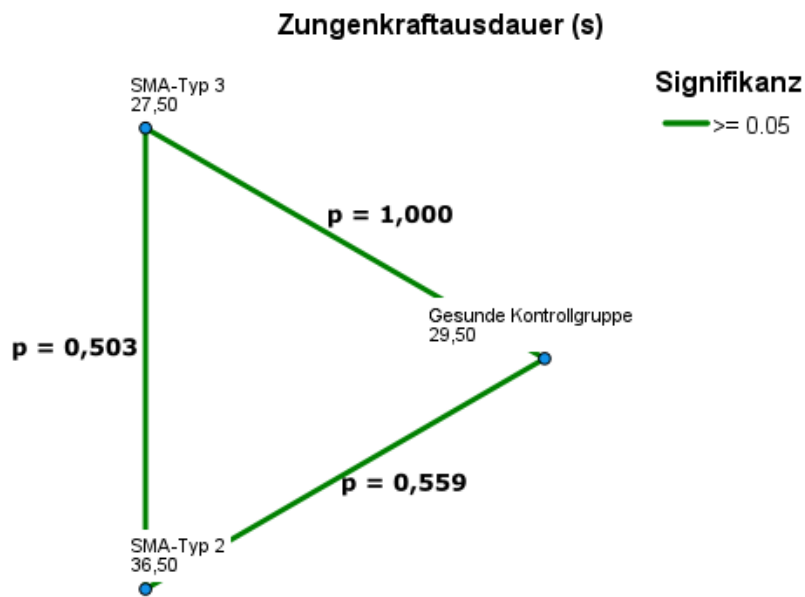
In der SMA-Typ-2-Gruppe betrug der Medianwert der Zungenkraftausdauer 36,50 s  $\pm$  24,63 s, in der SMA-Typ-3-Gruppe ergab sich ein Wert von 27,50 s  $\pm$  12,03 s und in der gesunden Kontrollgruppe ein Wert von 29,50 s  $\pm$  29,36 s (Tab. 6). Die Medianunterschiede für die Zungenkraftausdauer wiesen keine statistische Signifikanz auf ( $p = 0,559$  für den Vergleich SMA-Typ-2-Gruppe mit der Kontrollgruppe;  $p = 1,000$  für den Vergleich SMA-Typ-3-Gruppe mit der Kontrollgruppe und  $p = 0,503$  für den Vergleich der SMA-Typ-2- und SMA-Typ-3-Gruppe; Abb. 23).

**A**



**Abb. 23 A:** Vergleich der Mediane der Zungenkraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3.

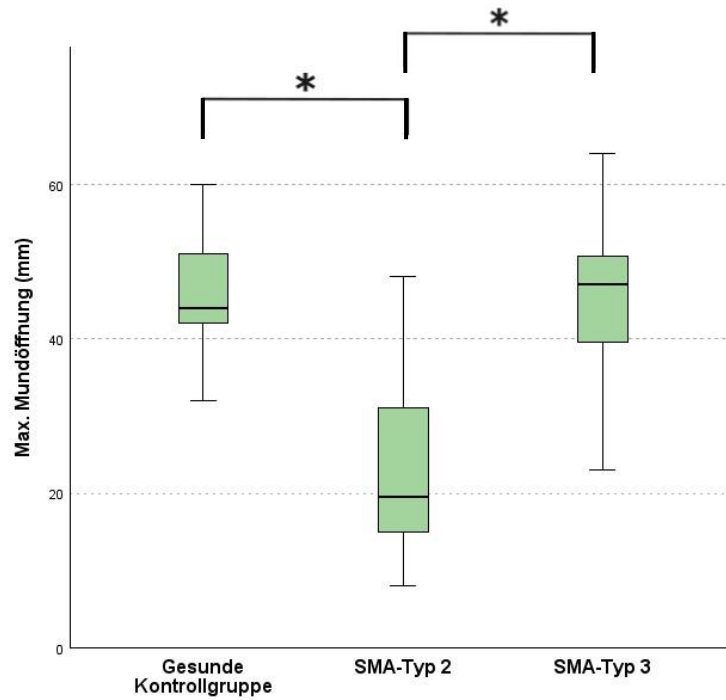
**B**



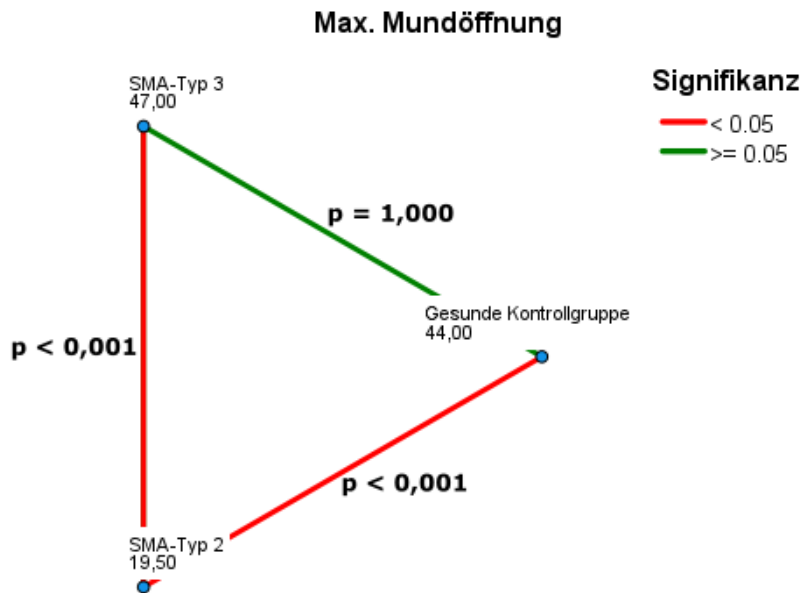
**Abb. 23 B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden).

Der Medianwert der maximalen Mundöffnung belief sich in der SMA-Typ-2-Gruppe auf  $19,50 \text{ mm} \pm 11,07 \text{ mm}$ , in der SMA-Typ-3-Gruppe auf  $47,00 \text{ mm} \pm 11,91 \text{ mm}$  und in der Kontrollgruppe auf  $44,00 \text{ mm} \pm 7,94 \text{ mm}$  (Tab. 6). Der Medianvergleich der gesunden Kontrollgruppe mit den Patient\*innen mit SMA-Typ 2 ergab sich als statistisch signifikant höher ( $p < 0,001$ ; Abb. 24). Demgegenüber war der Vergleich der Kontrollgruppe mit den Patient\*innen mit SMA-Typ 3 nicht statistisch signifikant ( $p = 1,000$ ; Abb. 24). Im Medianvergleich konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten von SMA-Typ 2 und 3 festgestellt werden, wobei die SMA-Typ-3-Gruppe höhere Werte aufwies ( $p < 0,001$ ; Abb. 24).

**A**



**B**



**Abb. 24 A:** Vergleich der Mediane der maximalen Mundöffnung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. **B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Millimeter).

#### 4.4.2. Stratifizierte Subgruppenanalyse basierend auf Therapiestatus

In Tabelle 7 sind die ermittelten Medianwerte in Abhängigkeit vom Therapiestatus der Patient\*innen dargestellt.

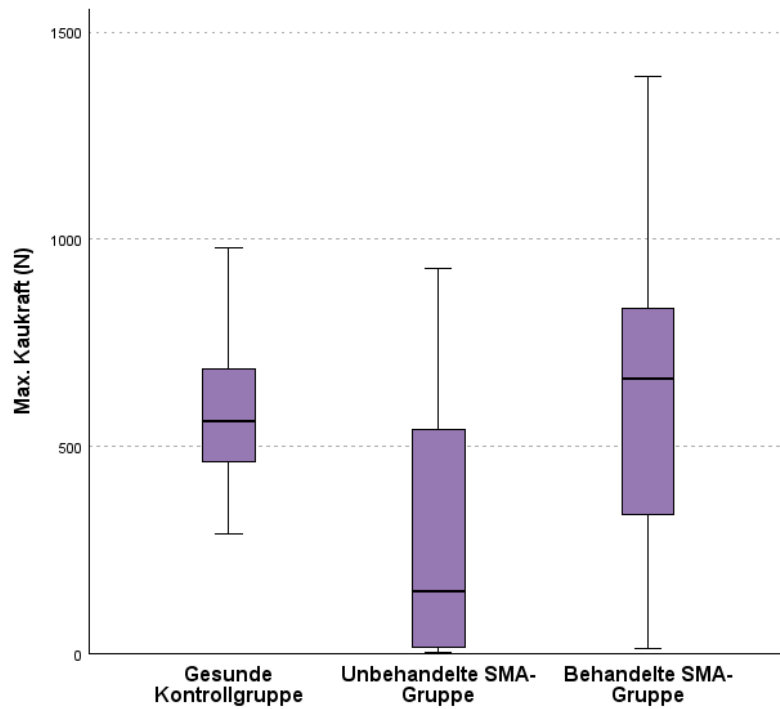
**Tab. 7** Medianwerte der unbehandelten und behandelten SMA-Gruppe.

	Unbehandelte SMA-Gruppe (n = 13)				Behandelte SMA-Gruppe (n = 45)			
	Median	SD	Min.	Max.	Median	SD	Min.	Max.
<b>Max. Kaukraft (N)</b>	149,75	±321,79	2,70	930,90	665,20	±358,91	13,75	1394,05
<b>Kaukraftausdauer (s)</b>	34,50	±18,33	10,45	67,50	44,50	±18,47	18,00	96,85
<b>Max. Zungenkraft (kPa)</b>	29,50	±13,23	9,50	50,00	50,00	±18,18	9,00	88,00
<b>Zungenkraftausdauer (s)</b>	27,50	±26,80	12,00	93,50	31,50	±14,94	11,50	85,55
<b>Max. Mundöffnung (mm)</b>	20,00	±11,33	10,00	43,50	42,50	±14,70	8,00	64,00

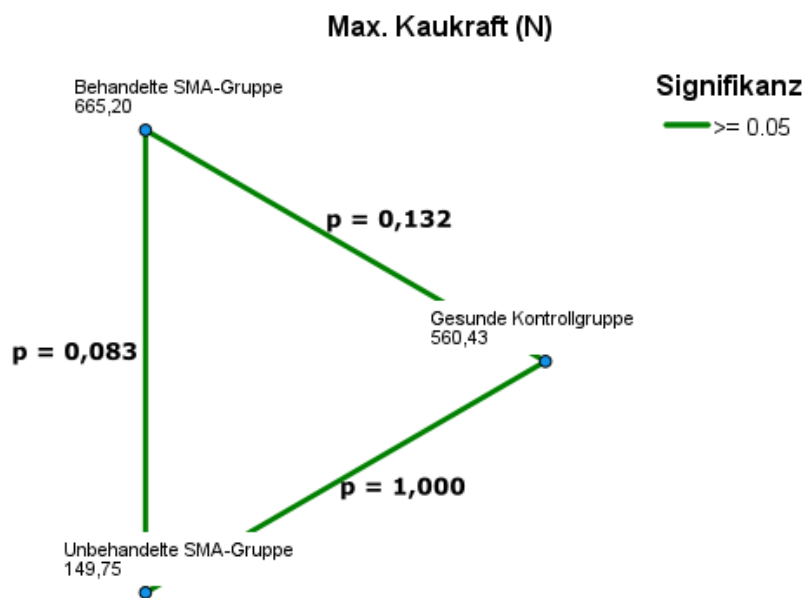
Der Gruppenvergleich stratifiziert nach Therapiestatus. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 25 bis 29 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe dargestellt.

Für die maximale Kaukraft betrug der Medianwert für die unbehandelte SMA-Gruppe 149,75 N ± 321,79 N und für die behandelte SMA-Gruppe 665,20 N ± 358,91 N (Tab. 7). Die ermittelten Medianunterschiede für die Werte der maximalen Kaukraft wiesen keine statistische Signifikanz auf ( $p = 1,000$  für den Vergleich der unbehandelten Patient\*innen mit der Kontrollgruppe,  $p = 0,132$  für den Vergleich der behandelten Patient\*innen mit der Kontrollgruppe und  $p = 0,083$  für den Vergleich der behandelten und unbehandelten Patient\*innen; Abb. 25).

**A**



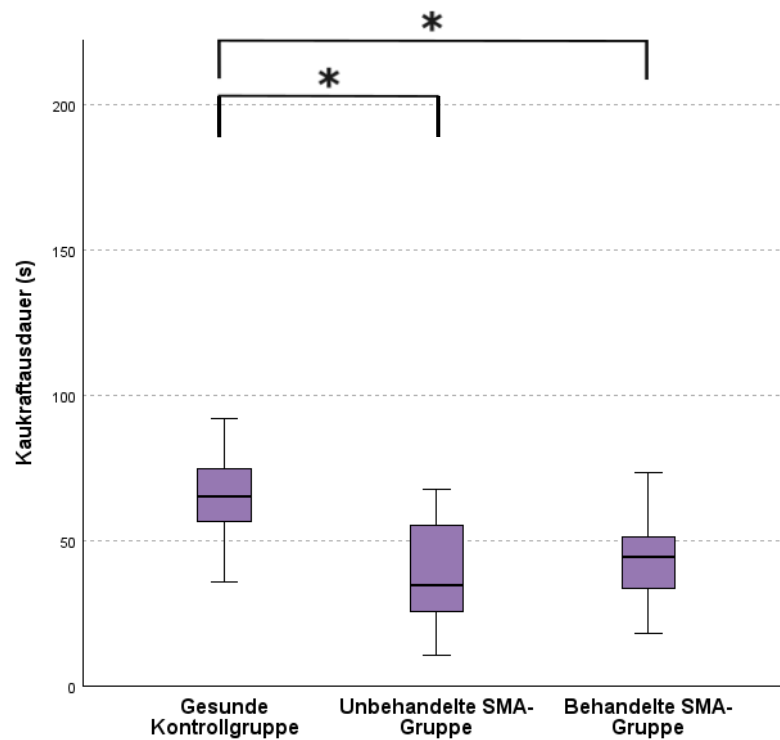
**B**



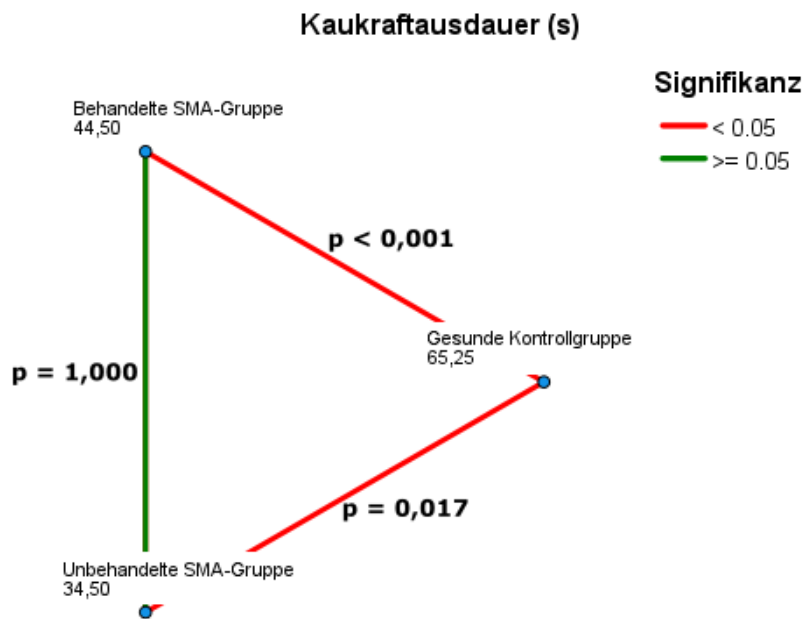
**Abb. 25 A:** Vergleich der Mediane der maximalen Kaukraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe, unbehandelten und behandelten Patient\*innen mit SMA. **B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Newton).

Der Medianwert für die Kaukraftausdauer lag in der unbehandelten SMA-Gruppe bei 34,50 s  $\pm$  18,33 s und in der behandelten SMA-Gruppe bei 44,50 s  $\pm$  18,47 s (Tab. 7). Der Medianvergleich in der Kaukraftausdauer zwischen der Kontrollgruppe und der unbehandelten SMA-Gruppe ergab statistisch signifikant höhere Werte in der Kontrollgruppe ( $p = 0,017$ ; Abb. 26). Auch im Vergleich zu der behandelten SMA-Gruppe ergaben sich statistisch signifikant höhere Werte in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ; Abb. 26). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den unbehandelten und behandelten Patient\*innen festgestellt werden ( $p = 1,000$ ; Abb. 26).

**A**



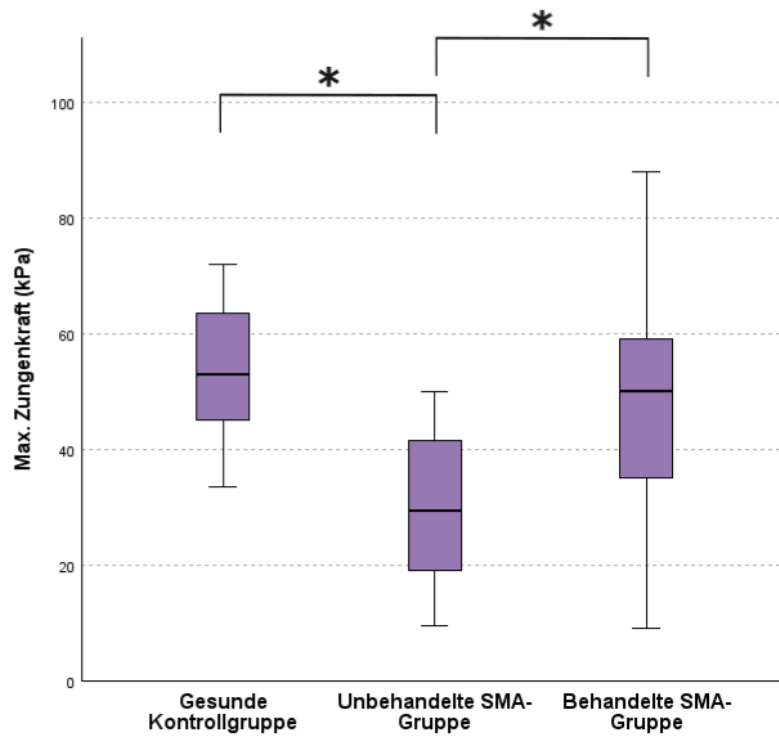
**Abb. 26 A:** Vergleich der Mediane der Kaukraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe, unbehandelten und behandelten Patient\*innen mit SMA. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert.

**B**

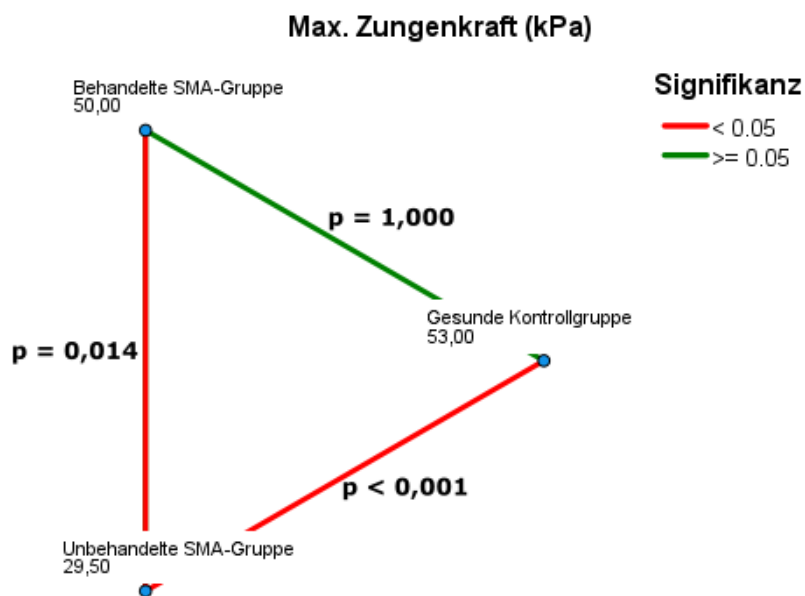
**Abb. 26 B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden).

Bei den Patient\*innen ohne Therapie betrug der Medianwert der maximalen Zungenkraft 29,50 kPa ± 13,23 kPa (Tab. 7). Bei den therapierten Patient\*innen betrug der Medianwert der maximalen Zungenkraft 50,00 kPa ± 18,18 kPa (Tab. 7). Hinsichtlich der maximalen Zungenkraft konnten statistisch signifikante höhere Werte in der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich zu den unbehandelten Patient\*innen festgestellt werden ( $p < 0,001$ ; Abb. 27). Im Vergleich der Kontrollgruppe zu den behandelten Patient\*innen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 1,000$ ; Abb. 27). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich im Vergleich der behandelten und unbehandelten SMA-Gruppe, und zwar mit niedrigeren Werten in der unbehandelten SMA-Gruppe ( $p = 0,014$ ; Abb. 27).

**A**



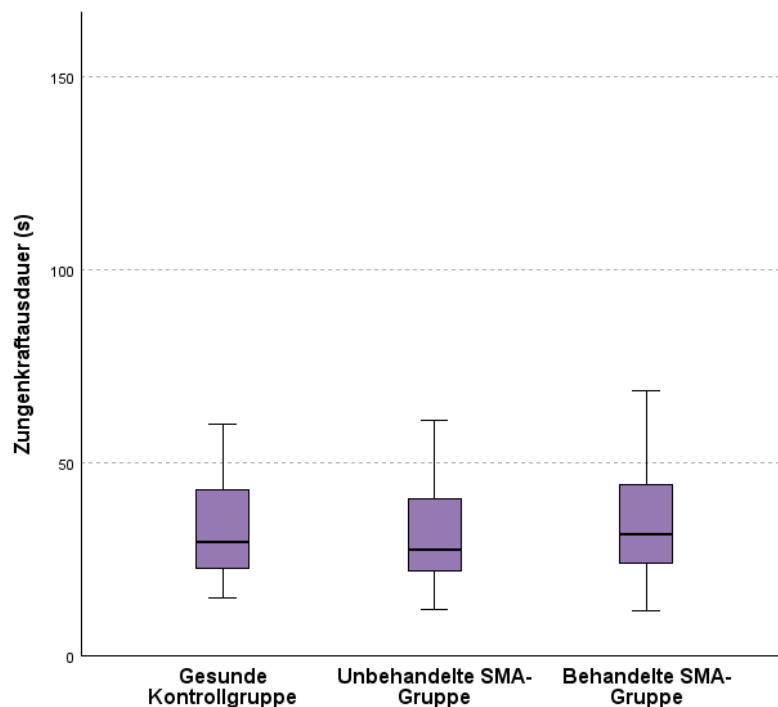
**B**



**Abb. 27 A:** Vergleich der Mediane der maximalen Zungenkraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe, unbehandelten und behandelten Patient\*innen mit SMA. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. **B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Kilopascal).

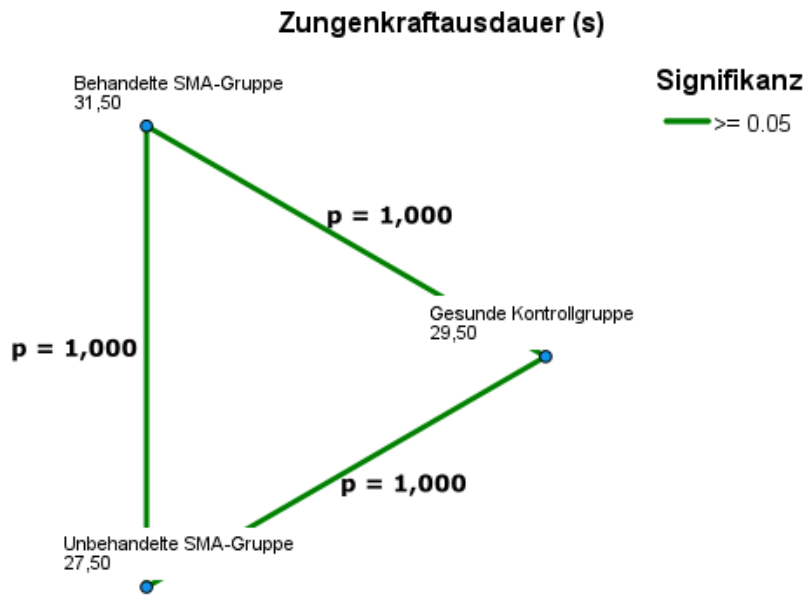
Bei den Patient\*innen ohne Therapie betrug der Medianwert der Zungenkraftausdauer 27,50 s  $\pm$  26,80 s (Tab. 7). Bei den therapierten Patient\*innen betrug der Medianwert der Zungenkraftausdauer 31,50 s  $\pm$  14,94 s (Tab. 7). Die Medianunterschiede für die Zungenkraftausdauer wiesen keine statistische Signifikanz auf ( $p = 1,000$  für den Vergleich der unbehandelten Patient\*innen mit der Kontrollgruppe,  $p = 1,000$  für den Vergleich der behandelten Patient\*innen mit der Kontrollgruppe und  $p = 1,000$  für den Vergleich der behandelten und unbehandelten Patient\*innen; Abb. 28).

## A



**Abb. 28 A:** Vergleich der Mediane der Zungenkraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe, unbehandelten und behandelten Patient\*innen mit SMA.

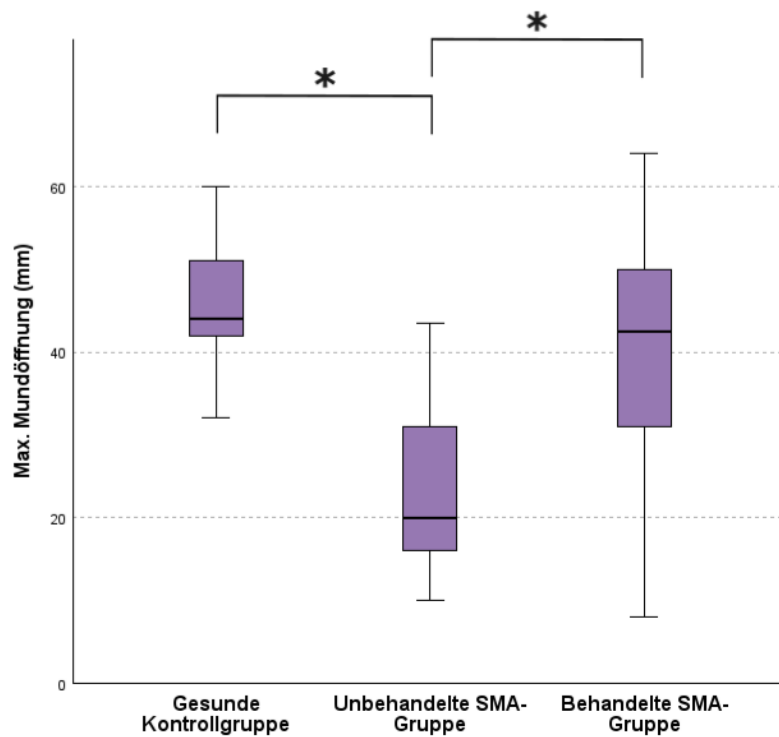
**B**



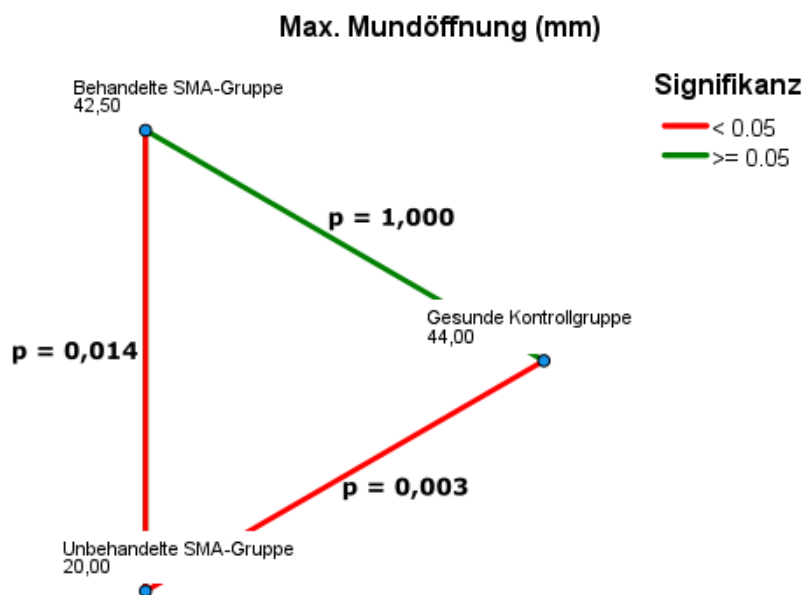
**Abb. 28 B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden).

Der Medianwert der maximalen Mundöffnung lag in der unbehandelten SMA-Gruppe bei  $20,00 \text{ mm} \pm 11,33 \text{ mm}$  und war statistisch signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0,003$ ; Tab. 7; Abb. 29). Der Medianwert der behandelten SMA-Gruppe war im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe hingegen nicht statistisch signifikant niedriger ( $p = 1,000$ ) und lag bei  $42,50 \text{ mm} \pm 14,70 \text{ mm}$  (Tab. 7; Abb. 29). Der Medianvergleich ergab in der behandelten SMA-Gruppe statistisch signifikant höhere Werte im Vergleich zu den unbehandelten Patient\*innen ( $p = 0,014$ ; Abb. 29).

**A**



**B**



**Abb. 29 A:** Vergleich der Mediane der maximalen Mundöffnung zwischen der gesunden Kontrollgruppe, unbehandelten und behandelten Patient\*innen mit SMA. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. **B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Millimeter).

#### 4.4.3. Stratifizierte Subgruppenanalyse basierend auf der Gehfähigkeit

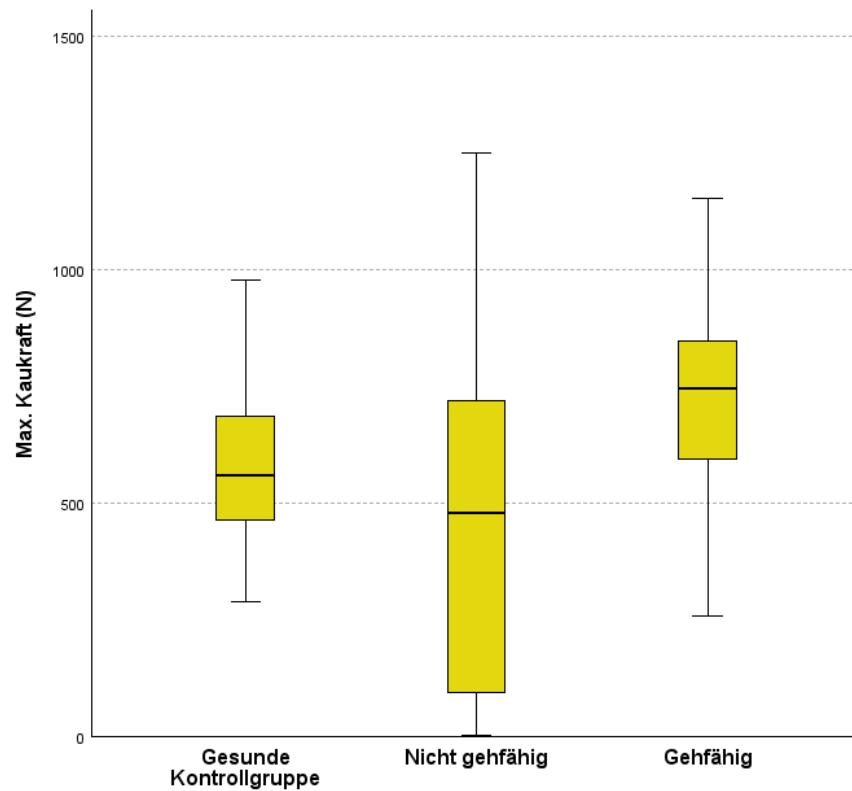
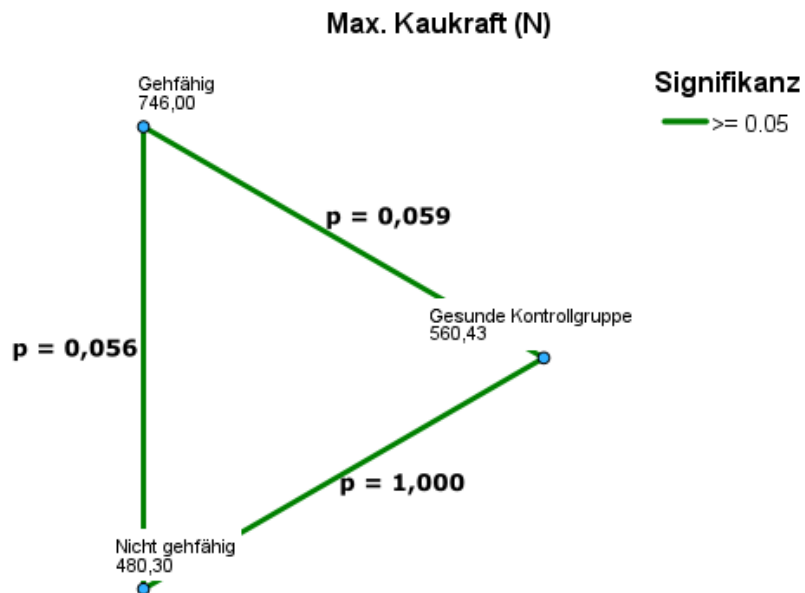
Die ermittelten Medianwerte für gehfähige und nicht gehfähige Patient\*innen sind in Tabelle 9 dargestellt.

**Tab. 8** Medianwerte der nicht gehfähigen und gehfähigen SMA-Gruppe.

	Nicht gehfähig (n = 42)				Gehfähig (n = 16)			
	Median	SD	Min.	Max.	Median	SD	Min.	Max.
<b>Max. Kaukraft (N)</b>	480,30	±355,98	2,70	1250,45	746,00	±344,30	131,35	1394,05
<b>Kaukraftausdauer (s)</b>	38,60	±18,68	10,45	96,85	48,35	±17,20	33,00	92,50
<b>Max. Zungenkraft (kPa)</b>	37,50	±17,65	9,00	88,00	59,00	±10,77	41,50	77,00
<b>Zungenkraftausdauer (s)</b>	29,98	±20,13	11,50	93,50	33,70	±11,43	20,00	55,50
<b>Max. Mundöffnung (mm)</b>	31,00	±15,28	8,00	60,50	45,50	±8,22	31,50	64,00

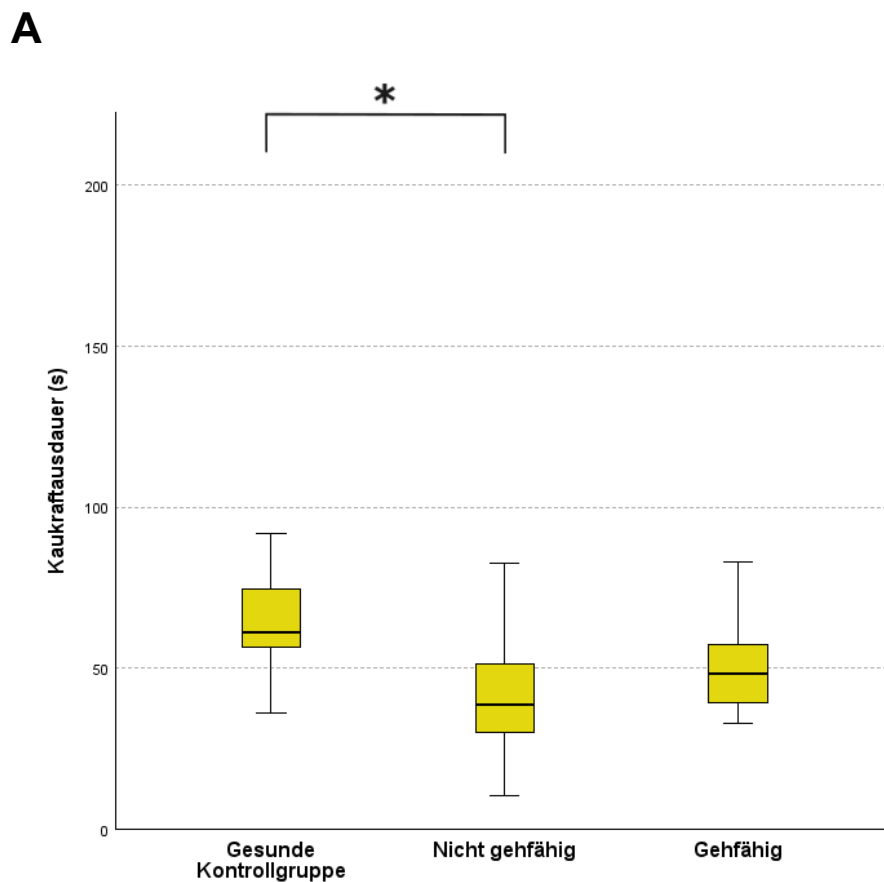
Der Gruppenvergleich stratifiziert nach Gehfähigkeit. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 30 bis 34 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe dargestellt.

Für die maximale Kaukraft betrug der Medianwert für die nicht gehfähige SMA-Gruppe 480,30 N ± 355,98 N und für die gehfähige SMA-Gruppe 746,00 N ± 344,30 N (Tab. 8). Es konnte kein statistisch signifikanter Medianunterschied der maximalen Kaukraftwerte zwischen den gehfähigen Patient\*innen und der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden ( $p = 0,059$ ; Abb. 30). Auch der Vergleich der nicht gehfähigen Patient\*innen mit der Kontrollgruppe ( $p = 1,000$ ), sowie der Vergleich der gehfähigen und nicht gehfähigen Patient\*innen ( $p = 0,056$ ) wies keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (Abb. 30).

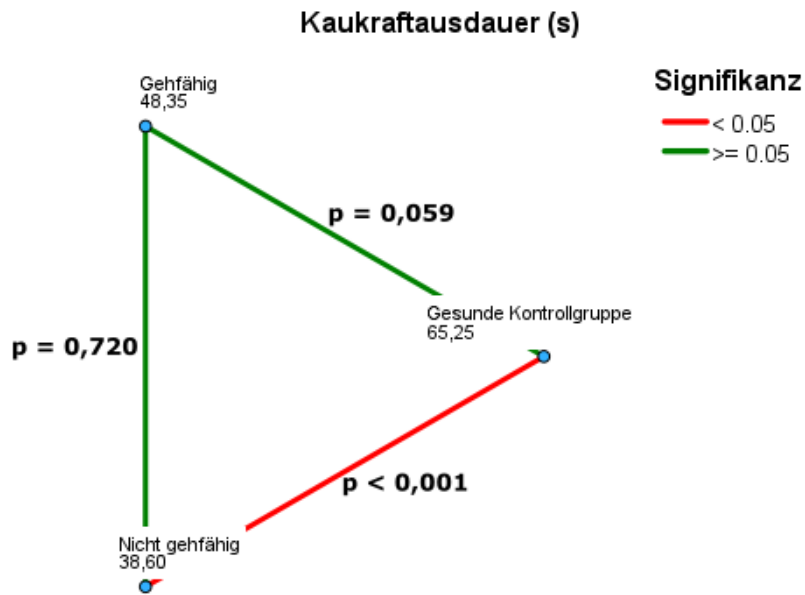
**A****B**

**Abb. 30 A:** Vergleich der Mediane der maximalen Kaukraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe, nicht gehfähigen und gehfähigen Patient\*innen mit SMA. **B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Newton).

Der Medianwert für die Kaukraftausdauer lag in der nicht gefähigen SMA-Gruppe bei 38,60 s  $\pm$  18,6 s (Tab. 8) und war statistisch signifikant niedriger im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ; Abb. 31). In der gefähigen SMA-Gruppe ergab sich ein Medianwert von 48,35 s  $\pm$  17,20 s (Tab. 8). Im Medianvergleich der Werte zwischen der Gruppe der gefähigen Patient\*innen und der Kontrollgruppe ( $p = 0,059$ ), sowie zwischen den Gruppen von geh- und nicht gefähigen Patient\*innen ( $p = 0,720$ ) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Abb. 31).

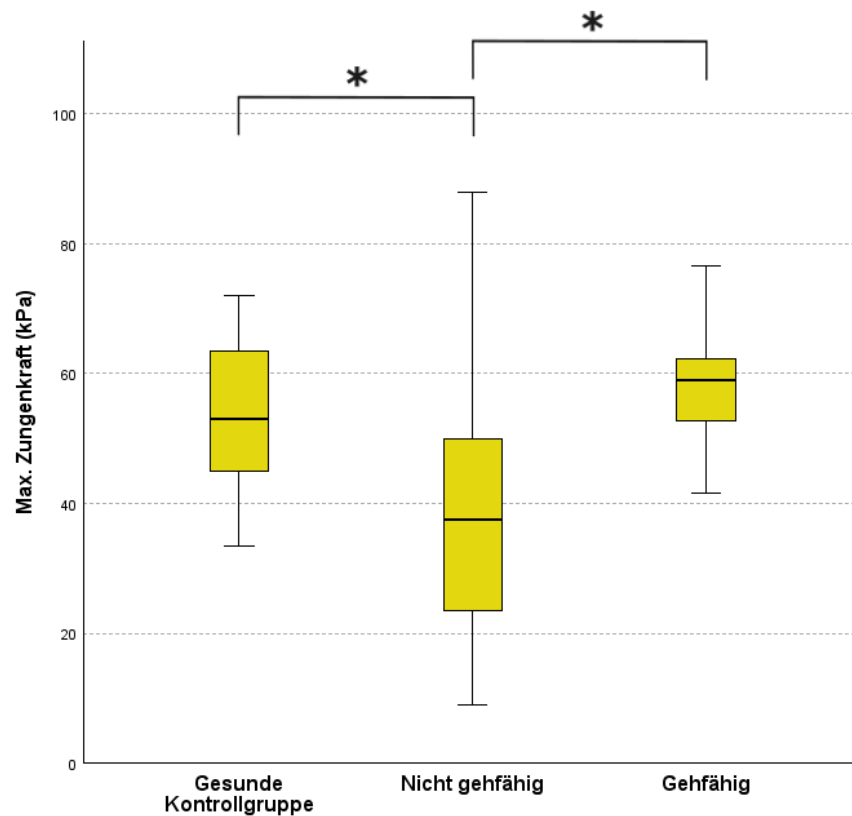
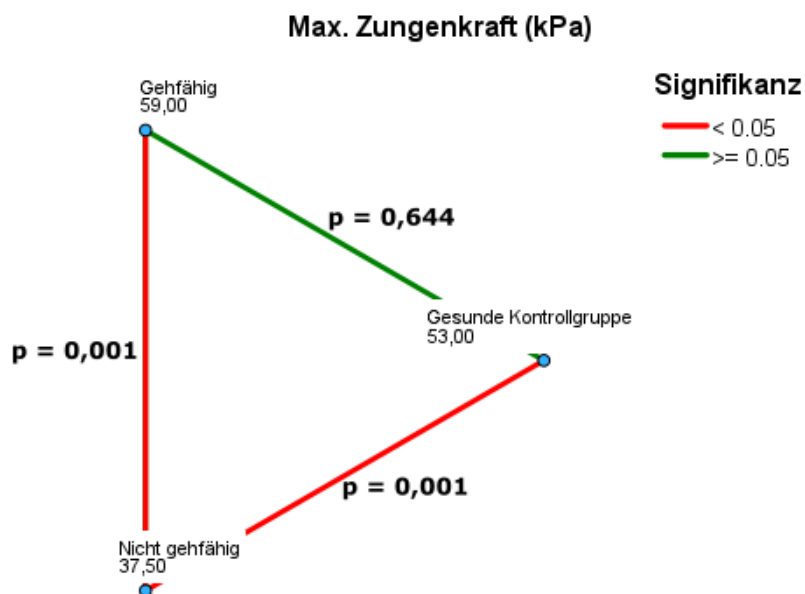


**Abb. 31 A:** Vergleich der Mediane der Kaukraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe, nicht gefähigen und gefähigen Patient\*innen mit SMA. Der statistisch signifikante Unterschied ist mit einem Stern markiert.

**B**

**Abb. 31 B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden).

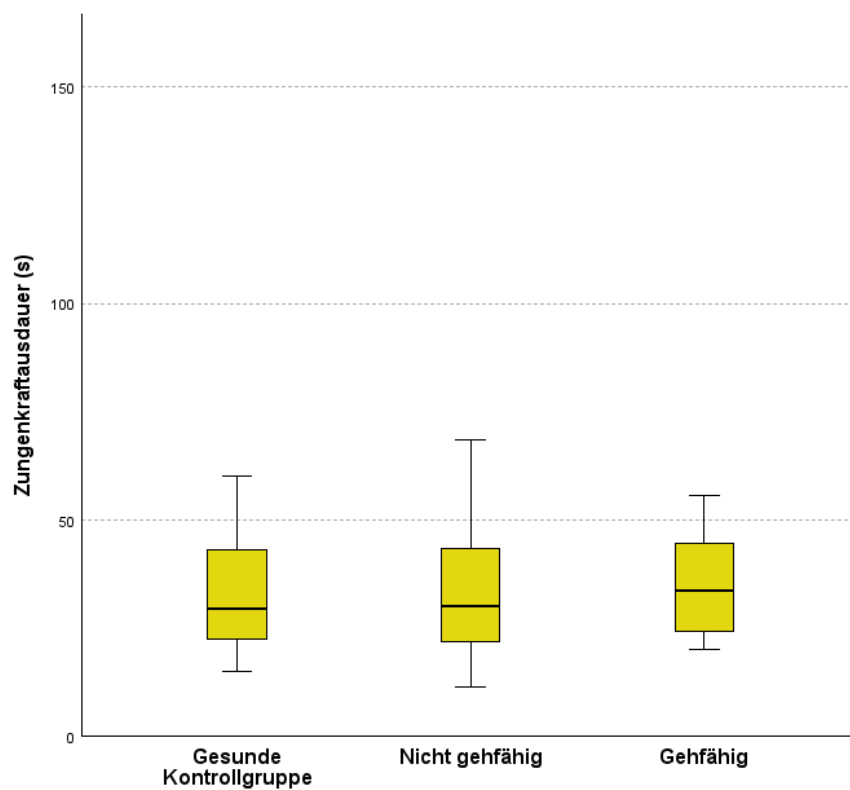
Bei nicht gefähigen Patient\*innen betrug der Medianwert der maximalen Zungenkraft 37,50 kPa ± 17,65 kPa (Tab. 8). Bei gefähigen Patient\*innen ergab der Medianwert der maximalen Zungenkraft 59,00 kPa ± 10,77 kPa (Tab. 8). Die Mediane der maximalen Zungenkraft wiesen in der Gruppe der nicht gefähigen Patient\*innen statistisch signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (p = 0,001; Abb. 32). Die Medianwerte der maximalen Zungenkraft in der nicht gefähigen SMA-Gruppe waren statistisch signifikant niedriger im Vergleich zur gefähigen SMA-Gruppe (p = 0,001; Abb. 32). Es wurde kein statistisch signifikanter Medianunterschied zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den nicht gefähigen Patient\*innen mit SMA festgestellt (p = 0,064; Abb. 32).

**A****B**

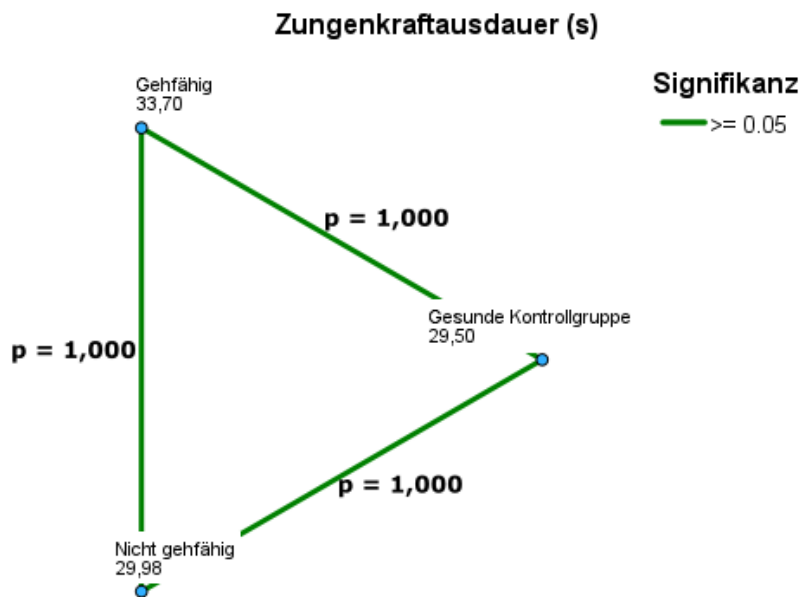
**Abb. 32 A:** Vergleich der Mediane der maximalen Zungenkraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe, nicht gefähigen und gefähigen Patient\*innen mit SMA. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. **B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Kilopascal).

Hinsichtlich der Zungenkraftausdauer konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden ( $p = 1,000$  im Vergleich nicht gefährdeter Patient\*innen zur Kontrollgruppe;  $p = 1,000$  im Vergleich gefährdeter Patient\*innen zur Kontrollgruppe und  $p = 1,000$  im Vergleich der nicht gefährdeten und gefährdeten Patient\*innen; Abb. 33). Bei gefährdeten Patient\*innen ergab der Medianwert der Zungenkraftausdauer  $33,70 \text{ s} \pm 11,43 \text{ s}$  (Tab. 8). Bei nicht gefährdeten Patient\*innen betrug der Medianwert der Zungenkraftausdauer  $29,98 \text{ s} \pm 20,13 \text{ s}$  (Tab. 8).

**A**

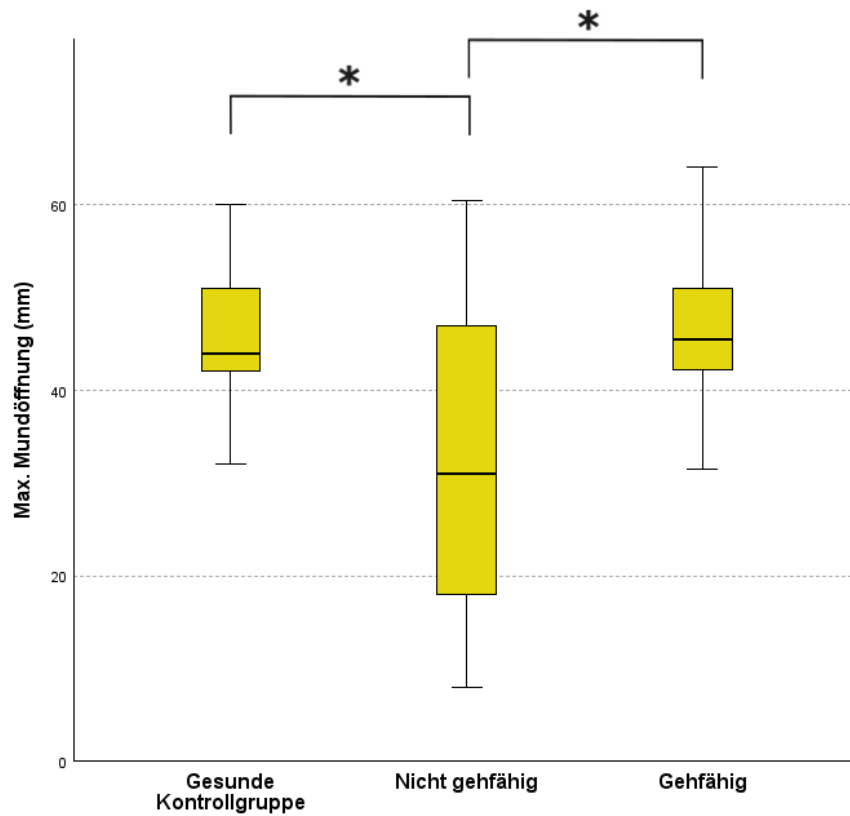
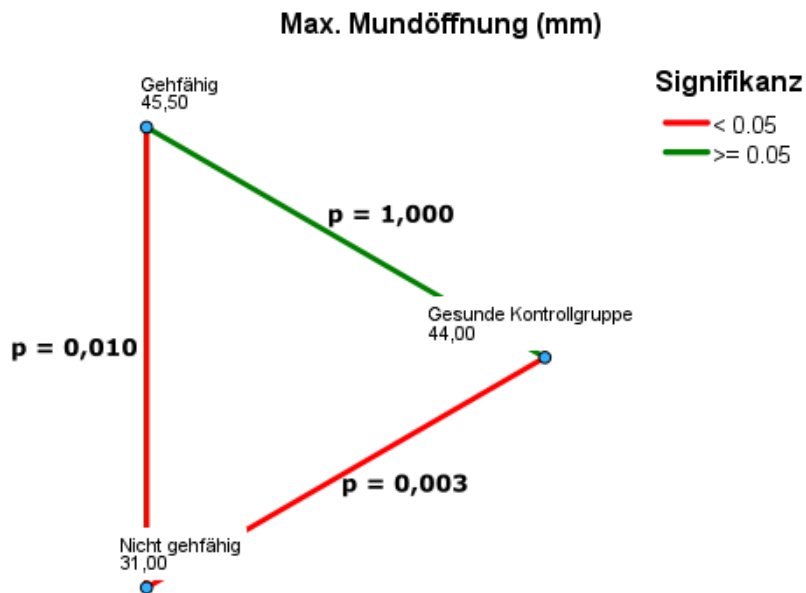


**Abb. 33 A:** Vergleich der Mediane der Zungenkraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe, nicht gefährdeten und gefährdeten Patient\*innen mit SMA.

**B**

**Abb. 33 B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden).

Der Medianwert der maximalen Mundöffnung lag in der nicht gefähigen SMA-Gruppe bei  $31,00 \text{ mm} \pm 15,28 \text{ mm}$  und in der gefähigen SMA-Gruppe bei  $45,50 \text{ mm} \pm 8,22 \text{ mm}$  (Tab. 8). Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied der Medianwerte zwischen der nicht gefähigen SMA-Gruppe und der Kontrollgruppe festgestellt ( $p = 0,003$ ; Abb. 34), wobei die Kontrollgruppe höhere Werte aufwies. Auch der Vergleich der nicht gefähigen Patient\*innen mit gefähigen Patient\*innen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied; die gefähige SMA-Gruppe wies statistisch höhere Werte auf ( $p = 0,010$ ; Abb. 34). Im Medianvergleich der gefähigen Patient\*innen mit der gesunden Kontrollgruppe konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 1,000$ ; Abb. 34).

**A****B**

**Abb. 34 A:** Vergleich der Mediane der maximalen Mundöffnung zwischen der gesunden Kontrollgruppe, nicht gefährlichen und gefährlichen Patient\*innen mit SMA. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. **B:** Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Millimeter).

## 5. Diskussion

In diesem Abschnitt wird zuerst die Fragestellung der vorliegenden Querschnittsstudie diskutiert. Der zweite Abschnitt der Diskussion befasst sich mit den Materialien, den angewandten Methoden und der Gruppenzusammensetzung. Die Diskussion der Ergebnissen und deren klinische Bedeutung erfolgt im letzten Abschnitt.

### 5.1. Diskussion der Fragestellung

Die bulbäre Dysfunktion ist eine in der Literatur vielfach beschriebene Komplikation bei Patient\*innen mit SMA, die erhebliche negative Auswirkungen auf die physische und psychische Gesundheit, sowie auf die Lebensqualität und das soziale Leben der Betroffenen hat<sup>23,104,105</sup>. Trotz ihrer Relevanz wird die bulbäre Funktion bei Patient\*innen mit SMA in regelmäßigen Kontrolluntersuchungen kaum oder nur unzureichend erfasst<sup>89</sup>. Ein geeignetes klinisches Tool zur routinemäßigen Erfassung fehlt<sup>89,106</sup>. Im klinischen Alltag wird in der Regel auf den ALSFRS-R-Fragebogen zurückgegriffen. Diese Ergebnisse sind in ihrer Aussage jedoch beschränkt, da der Fragebogen lediglich drei Fragen zur bulbären Funktion beinhaltet und somit feine Veränderungen nicht erkennen kann.

Durch den auftretenden Floor-Effekt bei den herkömmlichen Motor Scores können relevante Informationen zum Krankheitsverlauf oder zu möglichen Therapieerfolgen aufgrund der geringeren Sensitivität bei stark betroffenen Patient\*innen verloren gehen. Angesichts der zunehmenden Verfügbarkeit von neuen zugelassenen SMA-Therapien gewinnt die präzise Erfassung klinisch relevanter Veränderungen in der bulbären Funktion zunehmend an Bedeutung<sup>91,107</sup>. Der Einfluss dieser Therapien auf die bulbäre beziehungsweise orale Funktion ist jedoch nicht ausreichend untersucht, auch wenn neuere Arbeiten wie die von Trucco et al. (2023) sich ebenfalls mit dem Thema auseinandersetzen. Hier wurde die orale Funktion bei Kindern und 33 erwachsenen Patient\*innen mit SMA bezüglich ihrer Therapie, des SMA-Typs und der Gehfähigkeit untersucht<sup>46</sup>. Im Jahr 2024 lieferte die Studiengruppe von Brakemeier et al. anhand des Sydney Swallow Questionnaire Hinweise auf mögliche positive Therapieeffekte von Risdiplam auf die bulbäre Funktion erwachsener SMA-Patient\*innen<sup>92</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wurden beide derzeit verfügbaren SMA-Therapien (Nusinersen und Risdiplam) berücksichtigt und sich explizit auf erwachsene SMA-Patient\*innen konzentriert. Weitere Untersuchungen, die den Therapieeinfluss auf die orale Funktion bei erwachsenen Patient\*innen erfassen, existieren in der Literatur bis dato unseres Wissens nicht.

Ziel dieser Arbeit war es, SMA-spezifische Charakteristika der erwachsenen Patient\*innen zu identifizieren und mit einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Die untersuchte SMA-Gruppe repräsentiert die größte erwachsene SMA-Gruppe, die auf die orale Funktion hin untersucht wurde. Anhand der vorliegenden Ergebnisse konnten teilweise die ursprünglichen Annahmen bejaht werden. Die Stratifizierung für die Subgruppenanalysen haben sich als

sinnvoll erwiesen, da sie einen genauen Einblick in die Heterogenität innerhalb der SMA-Gruppe ermöglichen. Die Analysen ergaben statistisch signifikante Unterschiede in der oralen Funktion zwischen den verschiedenen SMA-Typen sowie potenzielle Zusammenhänge mit der Gehfähigkeit und den therapeutischen Ansätzen.

In der vorliegenden Arbeit wurden fünf Parameter verwendet, um den Bereich der oralen Funktion möglichst breit zu erfassen: die maximale Kau- und Zungenkraft, die Ausdauer der Kau- und Zungenmuskulatur sowie die maximale Mundöffnung. Weitere Ergänzungen der fünf Parameter zur Erfassung der oralen Funktion sind denkbar. In der Literatur wurden beispielsweise Tests zur Kaeffizienz oder Schlucktests beschrieben<sup>16,36</sup>. Allerdings ist sorgfältig zu erwägen, inwieweit diese zusätzlichen Untersuchungen für die Patient\*innen zumutbar sind, da sie bereits regelmäßig umfangreiche Kontrolluntersuchungen absolvieren müssen. Insbesondere Patient\*innen, die Nusinersen-Gaben erhalten, müssen alle vier Monate stationär aufgenommen werden und eine Lumbalpunktion durchführen lassen, was mit einer Vielzahl weiterer Untersuchungen verbunden ist. Es stellt sich also die Frage, inwiefern im klinischen Alltag die Realisierung zusätzlicher Tests möglich ist, wie aufwendig die jeweilige Messmethode oder das benötigte Instrument sein darf und wie hoch die erforderliche Motivation und Bereitschaft der Patient\*innen einzuschätzen ist. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die durchgeführten Messungen und die ausgewählte Messmethode im klinischen Alltag leicht anwendbar sind und wertvolle zusätzliche Informationen liefern können. Insbesondere sind die Messungen der maximalen Mundöffnung und der Zungenkraft aufgrund der einfachen Durchführung leicht implementierbar und sollten standortübergreifend in die klinische Datenerhebung integriert werden. Im Vergleich zu alternativen Messinstrumenten, die in der Literatur beschrieben werden, weisen der Tekscan™-Foliensensor und das IOPI®-Zungenmessgerät den Vorteil auf, sowohl die maximale Kraft als auch die Ausdauer mit demselben Gerät messen zu können.

Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, wäre es empfehlenswert, die Ergebnisse in einer Studie mit einer höheren Fallzahl zu replizieren - sowohl in der SMA-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe. Dies wäre nach Etablierung der Methoden, beispielsweise im Rahmen der SMARtCARE-Studie denkbar<sup>108</sup>. Somit wäre es ebenfalls möglich die Detektionsrate oraler Dysfunktionen in der SMA-Population zu erhöhen, bessere Rückschlüsse auf die bulbäre Funktion der Patient\*innen zu ziehen und Therapiemaßnahmen anzupassen.

## **5.2. Diskussion der Methoden**

Die Messungen der maximalen Mundöffnung, der maximalen Kau- und Zungenkraft sowie deren Ausdauer haben sich als valide und gut anwendbar bei Patient\*innen mit SMA erwiesen<sup>109</sup>. In der vorliegenden Studie wurden spezielle Anforderungen an die Messsysteme

gestellt: Aufgrund der stark eingeschränkten Mundöffnung vieler Patient\*innen wurde sowohl bei den piezoelektrischen Foliensensoren als auch beim IOPI®-Zungenmessgerät auf eine möglichst geringe interokklusale Sperrung geachtet. Diese geringe Sperrung stellt einen großen Vorteil gegenüber anderen in der Literatur beschriebenen Messmethoden dar, die aufgrund einer eingebrachten Bissgabel eine deutlich größere Sperrung benötigen<sup>15,16</sup>. Während Messinstrument und Platzierung im Zahnbogen studienabhängig variieren, ist das Protokoll zur Patientenweisung vergleichbar<sup>15,16</sup>. Granger et al. platzierten einen Transduktor unilateral mit einer interokklusalen Sperrung von 15 mm zwischen den rechten Prämolaren<sup>15</sup>. Van Bruggen et al. positionierten den Transduktor zwischen den Inzisiven des Ober- und Unterkiefers<sup>16</sup>. Beide Methoden erfordern eine gute Mundöffnung, die bei erwachsenen Patient\*innen mit SMA teilweise nicht gegeben ist.

In den Voruntersuchungen zur vorliegenden Studie wurden diese methodischen Herausforderungen von Kruse et al. identifiziert und in der Planung der Versuchsbedingungen berücksichtigt<sup>47</sup>. Die gewonnenen Erkenntnisse führten zur Entscheidung piezoelektrische Sensoren zur quantitativen Erfassung der maximalen Kaukraft einzusetzen. Im Gegensatz zur Pilotstudie mit unilateraler Kraftabnahme, entschied man sich in der vorliegenden Studie für das Tekscan I-Scan® System. Dieses erfordert eine minimale interokklusale Sperrung und ermöglicht bilaterale Messungen. Generell gilt, dass die maximal gemessenen Werte der Kaukraft durch die Sensibilität der Zähne limitiert werden, wenn bei der Messung unilateral nur wenige Zähne belastet werden. Es ist wahrscheinlicher die tatsächliche maximale Kaukraft zu erfassen, wenn eine gleichmäßige Belastung aller Zähne erfolgt und die Limitation durch die Muskelkraft entsteht<sup>110</sup>.

Die Reproduzierbarkeit der Messungen und die Vermeidung von Fehlerquellen sind wesentliche Faktoren, um möglichst genaue Daten zu liefern. Um dies zu gewährleisten, ist es wichtig, alle Messbedingungen konstant zu halten. Dies umfasst unter anderem die exakte Positionierung des Sensors und des Zungenbulbs, die aufrechte Körperhaltung der Teilnehmer\*innen, die Durchführung der Messungen zu vergleichbaren Tageszeiten sowie verlässliche Kalibrierungen. Trotz der Beachtung dieser Faktoren kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass in dieser Arbeit keine menschlichen Fehler in der Durchführung aufgetreten sind. Die in dieser Arbeit angewandten Messmethoden wurden in der Arbeit von Kruse et al. aus dem Jahr 2023 untersucht und zeigten eine zuverlässige Intrarater- und Interrater-Reliabilität<sup>109</sup>. Insbesondere die Messungen der maximalen Kaukraft und -ausdauer sowie der maximalen Zungenkraft wiesen eine sehr hohe bis hohe Interrater-Reliabilität auf. Dies impliziert, dass die Messungen auch unter der Durchführung von verschiedenen Personen zuverlässige Ergebnisse geliefert haben. Die Intrarater-Reliabilität, definiert als die Übereinstimmung der Ergebnisse bei wiederholten Messungen durch dieselbe Person, wies für alle vier Parameter einen hohen Wert auf<sup>109</sup>. Somit sind systematische menschliche Fehler

in der Durchführung als unwahrscheinlich anzusehen. Um die Reproduzierbarkeit der Messungen durchgehend zu gewährleisten, sollten die Messungen und Kalibrierungen durch geschultes Personal durchgeführt werden. Ein Verrutschen des Zungenbulbs oder auch die korrekte Einstellung der Sensitivität des Sensors sind stark abhängig von der Erfahrung der jeweiligen untersuchenden Person.

Eine fehlerhafte Einstellung der Sensitivität kann zur Übersteuerung des Sensors und folglich zu einer fehlerhaften Darstellung von Kraftspitzen führen. Trotz sorgfältiger Handhabung stellt die nachlassende Sensitivität des Sensors über die Zeit eine mögliche Fehlerquelle dar, der möglicherweise nicht ausreichend entgegengewirkt wurde. Aufgrund der Beschaffenheit des Sensors, nämlich einer sehr dünnen und empfindlichen Folie, ist er anfällig für Beschädigungen durch äußere Einflüsse, wie beispielsweise spitze Zahnhöcker oder Verbiegen. Diese Anfälligkeit des Sensors könnte zu einer verringerten Empfindlichkeit und in einigen Fällen zu einer Beschädigung der Sensorzellen geführt haben. In der Konsequenz musste bei wiederholten Messungen in einigen Fällen eine neue Folie eingesetzt, oder häufiger kalibriert werden. Um den Sensor besser schützen zu können, besteht hier Bedarf die Methode anzupassen. In der aktuellen Folgestudie wird der Sensor daher im Vorfeld mit einer Schicht Silikon bestückt, bevor erneut Silikon im Mund des oder der Patient\*in aufgebracht wird.

Das Kalibrieren selbst könnte eine weitere potenzielle Fehlerquelle dargestellt haben. Für die Kalibrierung wurden Gipsmodelle verwendet, die aus Abdrücken in der Silikonschicht hergestellt wurden. Die Entfernung der störenden Bereiche auf diesen Modellen könnte zu Abweichungen von der tatsächlichen Situation bei den Patient\*innen geführt haben. Dies könnte zu Ungenauigkeiten bei der Platzierung der Gipsmodelle auf dem Sensor geführt haben, sodass die Situation während der Kalibrierung nicht exakt der intraoralen entsprach. Auch hier wird in der Folgestudie über separate Abdrucknahmen und eigens hergestellte Gipsmodelle das Fehlerrisiko minimiert. Die Kalibrierung in der gesunden Kontrollgruppe wurde von zwei verschiedenen Personen durchgeführt, während die Kalibrierung in der Patientengruppe von zwei weiteren Personen durchgeführt wurde. Ob sich hierdurch zusätzliche Ungenauigkeiten addiert haben, ist unklar.

Um die orale Funktion möglichst umfassend darzustellen, wurden in dieser Arbeit die Messungen um die Ausdauer der Kau- und Zungenmuskulatur erweitert. Diese zusätzliche neuromuskuläre Dimension wurde in der Literatur bisher kaum oder gar nicht erfasst<sup>34</sup>. Im Vergleich zu den maximalen Messwerten der Kaukraft ist die Messung der Kaukraftausdauer valider, da sie nicht auf die Darstellung kalibrierter Kräfte angewiesen ist, sondern der Abfall der Kraft über die Zeit anhand der Rohwerte ermittelt werden kann.

Mögliche patientenspezifische Ungenauigkeiten bei den Messungen könnten durch einen auftretenden Würgereiz oder eine insuffiziente aufrechte Kopfhaltung entstanden sein. Einige

Patient\*innen mit stark eingeschränkter Mobilität waren aufgrund einer geschwächten Nackenmuskulatur nicht in der Lage, den Kopf in einer aufrechten Position zu halten. Helsing et al. haben gezeigt, dass sich die maximale Kaukraft signifikant verändert, wenn der Kopf nach hinten gestreckt wird, da diese Position zu einer Erhöhung der Muskelspannung und damit zu einer Erhöhung der Kaukraft führt<sup>111</sup>. Ein weiterer, schwierig zu kontrollierender Faktor ist die möglicherweise tagesabhängige Motivation und ein möglicher Trainingseffekt<sup>46</sup>. Obgleich alle Proband\*innen eine hohe Adhärenz aufwiesen und dazu angehalten wurden, ihr Maximum zu erreichen, könnten die Ergebnisse von der Tageskondition und Motivation beeinflusst werden. Vormittagszeiten sind zu bevorzugen, da einige Patient\*innen nach einem langen Tag von der Ermüdung in der Kau- und Zungenmuskulatur berichteten. Jedoch untersuchten Tortopidis et al. genau diese Variabilität von Kaukraftmessungen an verschiedenen Messtagen und stellten fest, dass zwischen den drei unterschiedlichen Messsituationen keine signifikanten Unterschiede in der Kaukraft bestanden, sofern die Messungen in derselben Position innerhalb des Zahnbogens durchgeführt wurden<sup>112</sup>. Dennoch sind Trainingseffekte auf die orale Funktion nachweislich real und bereits in der Literatur beschrieben<sup>113,114</sup>. Während diese Verzerrungen bei Querschnittsanalysen keine große Rolle spielen, können sie sich auf die Ergebnisse longitudinaler Messungen zur Erfassung des Krankheitsverlaufs bzw. des Therapieeffektes auswirken. Es bedeutet jedoch auch, dass Patient\*innen mit eingeschränkter oraler Funktion von einer in die regelmäßige Physiotherapie integrierten Trainingseinheit profitieren können und eine Verbesserung zum Beispiel ihrer Dysphagiebeschwerden zu erwarten wäre.

Das IOPI®-Gerät zur Messung der Zungenkraft ist aufgrund einfacher Technik wenig anfällig für technische Fehler. Die Messungen mittels Zungenblase sind sehr gut reproduzierbar und relativ unkompliziert in der Anwendung, was ihre Zuverlässigkeit auch bei verschiedenen Nutzern unterstreicht<sup>109</sup>.

Schwächen in der Gruppenzusammensetzung waren in dieser prospektiven Studie unausweichlich. Ein wesentlicher Unterschied besteht im Durchschnittsalter zwischen der SMA-Gruppe und den gesunden Proband\*innen, wobei die SMA-Gruppe aus älteren Patient\*innen bestand. Zudem war das Geschlechterverhältnis ungleich: In der Kontrollgruppe dominierte der Anteil an Frauen, während in der SMA-Gruppe mehr Männer vertreten waren. In der Literatur ist bereits beschrieben, dass sich die maximale Kaukraft geschlechterabhängig unterscheidet. Die Ergebnisse in der Literatur haben gezeigt, dass die maximale Kaukraft bei Männern höher als bei Frauen ist und dies mit der höheren Muskelmasse bei Männern zusammenhängt<sup>115-118</sup>. Insbesondere in der SMA-Typ-3-Gruppe war der Männeranteil höher, was die statistisch signifikant höheren Kaukraft- und Kaukraftausdauerwerten in dieser Gruppe beeinflusst haben könnte. Der Anteil an Patient\*innen mit SMA-Typ-3 war höher als mit

SMA-Typ-2, was möglicherweise ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse in der Gesamtauswertung beigetragen haben könnte.

Des Weiteren können Okklusion, Zahnfehlstellungen oder Mundhygiene die Ergebnisse beeinflusst haben. In der SMA-Gruppe wurde eine erhöhte Prävalenz von Zahnfehlstellungen beobachtet: die Mehrheit der Patient\*innen wies eine Distalokklusion mit vergrößerter sagittaler Frontzahnstufe und/oder einen frontal offenen Biss auf (Daten nicht gezeigt). Im Gegensatz dazu wies die Mehrheit in der Kontrollgruppe eine Normalverzahnung mit regelrechtem Overjet und Overbite sowie eine gute bis sehr gute Mundhygiene und einen guten Zahnstatus auf, da es sich überwiegend um Studierende des Zahnmedizinstudiums handelte (Daten nicht gezeigt). Patient\*innen mit SMA weisen hingegen durchschnittlich öfter eine schlechtere Mundhygiene auf, was auf ihre motorischen Einschränkung zurückzuführen ist<sup>119</sup>. Zudem können Zahnfehlstellungen, fehlende Zähne innerhalb des Zahnbogens oder pathologisch verstärkte Zahnsensibilitäten Einfluss auf die Belastungsfläche des Sensors gehabt haben und so das Erreichen der maximalen Muskelkraft verhindert, bzw. fälschlicherweise niedrigere Werte angezeigt haben<sup>110</sup>. Für präzisere Daten wäre eine Anpassung des Alters und des Geschlechts der Gruppen erforderlich.

### **5.3. Diskussion der Ergebnisse**

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass bei erwachsenen Patient\*innen mit SMA im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine deutliche Beeinträchtigung der oralen Funktion vorliegt. In drei von fünf gemessenen Parametern wurden statistisch signifikante Unterschiede festgestellt: Die Kaukraftausdauer war im Vergleich zur Kontrollgruppe um 43 % reduziert, die maximale Zungenkraft um 16 %, und die maximale Mundöffnung um 10 % verringert. Darüber hinaus wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt, die sich in Abhängigkeit vom SMA-Typ, der Gehfähigkeit und der Therapie unterscheiden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten nur teilweise die Daten früherer Studien von Granger et al. und Bruggen et al. bestätigen. Granger et al. stellten eine Reduzierung der maximalen Kaukraft bei Patient\*innen mit SMA im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe um 44 % fest; Bruggen et al. um 19 %<sup>15,16</sup>. In der vorliegenden Studie konnte in der Gesamtauswertung SMA-Gruppe versus Kontrollgruppe keine Reduzierung der maximalen Kaukraft festgestellt werden.

Die weitere Analyse der Daten, stratifiziert nach SMA-Typ, ergab statistisch signifikant niedrigere Werte in der SMA-Typ-2-Gruppe. Bruggen et al. stellten ebenfalls signifikante Unterschiede in der maximalen Kaukraft zwischen SMA-Typ 2 und 3 fest, wobei die Werte bei Patient\*innen mit SMA-Typ 2 niedriger ausfielen<sup>16</sup>. Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Die Subgruppenanalysen ergaben, dass die gemessenen Werte der

maximalen Kau- und Zungenkraft bei Patient\*innen mit SMA-Typ 2 statistisch signifikant geringer waren als bei SMA-Typ-3-Patient\*innen.

Im Hinblick auf die Gehfähigkeit ergaben sich bei nicht gehfähigen Patient\*innen statistisch signifikant niedrigere Werte für die maximale Zungenkraft und die maximale Mundöffnung im Vergleich zu den gehfähigen Patient\*innen. Die Forschergruppe um Gwak et al. zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Gehfähigkeit und der maximalen Zungenkraft, wobei geringere Zungenkraftwerte bei nicht gehfähigen Patient\*innen nachgewiesen wurden<sup>36</sup>. Dies stellt eine Übereinstimmung der vorliegenden Ergebnissen mit den Untersuchungen von Gwak et al. dar.

Die vorliegende Untersuchung demonstriert eine große Heterogenität bezogen auf die orale Funktion innerhalb der nicht gehfähigen SMA-Gruppe. Insbesondere bei den Messungen der maximalen Kau- und Zungenkraft sowie der maximalen Mundöffnung konnte ein weites Spektrum an oraler Einschränkung detektiert werden, während die allgemein-motorische Einschränkung dieser stark betroffenen Patientengruppe homogen sehr stark war: Viele Patient\*innen wiesen eine nahezu vollständige Bewegungseinschränkung auf. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Messungen der oralen Funktion eine höhere Sensitivität aufweisen, und die diagnostische Lücke, die durch den Floor-Effekt von motorischen Scores entsteht, schließen können.

Die von Van der Heul et al. durchgeführten Untersuchungen ergaben, dass Patient\*innen mit SMA nach einem 6-minütigen Kautest eine signifikant stärkere Ermüdung der Kaumuskulatur aufwiesen und darüber ebenfalls in einem Fragebogen berichteten<sup>34</sup>. Van der Heul et al. kamen zu dem Schluss, dass sich die Ergebnisse der Fragebögen zur bulbären Funktion nicht als verlässliche Messinstrumente erweisen. Die Fragebögen zeigten, dass Patient\*innen mit SMA die Einschränkung der oralen Funktion häufig unterbewerteten, während sie bereits messbar war. Dies deutet darauf hin, dass die Patient\*innen ihre Einschränkung nicht immer bewusst wahrnehmen<sup>34</sup>.

Auch Granger et al. stellten bei den Messungen der Kaukraftausdauer fest, dass die Patient\*innen mit SMA schneller ermüdeten als die Kontrollgruppe<sup>15</sup>. Die Ermüdung trat bei Patient\*innen mit SMA nach 11,1 Sekunden ( $\pm 13,0$  s) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 17,9 Sekunden ( $\pm 16,2$  s) auf. Dies bedeutet, dass die Kaumuskelkraftausdauer um 48 % geringer war als in der Kontrollgruppe. Auch in der vorliegenden Arbeit wiesen erwachsene SMA-Patient\*innen eine um 33,36 % geringere Kaukraftausdauer im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (SMA-Gruppe: 43,48 s  $\pm$  18,62 s vs. Kontrollgruppe: 65,25 s  $\pm$  21,92 s). Die nicht gehfähigen Patient\*innen erreichten ebenfalls signifikant niedrigere Werte in der Kaukraftausdauer, maximalen Zungenkraft und maximalen Mundöffnung im Vergleich zur Kontrollgruppe, während bei der gehfähigen Gruppe keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe festgestellt wurden. Diese Ergebnisse bestätigen, dass Patient\*innen mit

geringer Mobilität signifikant stärkere Einschränkungen der oralen Funktion aufweisen, und zwar auch in Hinsicht auf die Muskelausdauer.

Im Vergleich zu den bisherigen Untersuchungen in der Literatur liefert diese Arbeit neue Ergebnisse zur oralen Funktion bei erwachsenen Patient\*innen mit SMA unter beiden Therapien (Nusinersen und Risdiplam). Es handelt sich um die größte bisher untersuchte Gruppe an erwachsenen Patient\*innen mit SMA (n = 58), bei denen die orale Funktion objektiv gemessen wurde. Die Ergebnisse liefern Hinweise auf einen möglichen Therapieeffekt. So erreichten behandelte Patient\*innen statistisch signifikant höhere Werte bei der maximalen Zungenkraft und der maximalen Mundöffnung als Unbehandelte. Die Patient\*innen mit SMA, die keine Therapie erhielten, hatten ebenfalls statistisch signifikant niedrigere Werte bei Messungen der maximalen Zungenkraft und maximalen Mundöffnung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine Übereinstimmung mit den Resultaten von Trucco et al. aus dem Jahr 2023, die ebenfalls eine Reduzierung der Werte für die maximale Mundöffnung und die maximale Zungenkraft bei unbehandelten Patient\*innen mit SMA nachwies<sup>46</sup>. Trucco et al. führten jedoch keine Vergleichsanalyse mit einer Kontrollgruppe durch. Stattdessen erfolgte dieser Vergleich mit amerikanischen Durchschnittswerten für die maximale Mundöffnung und IOPI®-Referenzwerten für die maximale Zungenkraft. Bei der behandelten SMA-Gruppe in den Untersuchungen von Trucco et al. wurde keine signifikante Reduzierung der Zungenkraft im Vergleich zu den Referenzwerten beobachtet, was ebenfalls mit den Ergebnissen dieser Studie übereinstimmt: Behandelte Patient\*innen mit SMA wiesen keine statistisch signifikant niedrigeren Werte in den Messungen der maximalen Kau- und Zungenkraft, der Zungenkraftausdauer und der maximalen Mundöffnung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf. Statistisch signifikant niedrigere Werte ergaben sich jedoch in der Kaukraftausdauer.

In der vorliegenden Querschnittsstudie wurde festgestellt, dass die durchgeführten Messungen der oralen Funktion ein im klinischen Alltag gut anwendbares Tool darstellen und eine diagnostische Lücke schließen können. Die Messungen der Kau- und Zungenkraft sowie deren Ausdauer und der maximalen Mundöffnung liefern quantitative Daten, die die unzureichende Sensitivität der motorischen Bewertungsskalen ergänzen können. Eine Integration dieser Messungen in die Routineuntersuchung wird empfohlen, da sie durch ihre Sensitivität kleine Veränderungen erfassen und longitudinal überwachen können, möglicherweise noch bevor Patient\*innen diese Veränderungen selbst wahrnehmen<sup>33,34,120</sup>.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A* 2010; **152A**(7): 1608-16.
2. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 1990; **344**(6266): 540-1.
3. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; **6**: 71.
4. Schloss N, Wirth B, Kruse T, Lehmann HC, Wunderlich G. Diagnostik und Therapie der spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Erwachsenen. *DGNeurologie* 2021; **4**(6): 501-15.
5. Rochette CF, Gilbert N, Simard LR. SMN gene duplication and the emergence of the SMN2 gene occurred in distinct hominids: SMN2 is unique to Homo sapiens. *Hum Genet* 2001; **108**(3): 255-66.
6. Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* 2017; **1860**(3): 299-315.
7. Wirth B. Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution. *Trends Neurosci* 2021; **44**(4): 306-22.
8. Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. *Semin Pediatr Neurol* 2006; **13**(2): 121-31.
9. Boyd PJ, Gillingwater TH (2017) Axonal and neuromuscular junction pathology in spinal muscular atrophy. In: Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-P (Hrsg) Spinal muscular atrophy. Academic Press, S 133–151
10. Boulisfane N, Choleza M, Rage F, Neel H, Soret J, Bordonne R. Impaired minor tri-snRNP assembly generates differential splicing defects of U12-type introns in lymphoblasts derived from a type I SMA patient. *Hum Mol Genet* 2011; **20**(4): 641-8.
11. Baumer D, Lee S, Nicholson G, et al. Alternative splicing events are a late feature of pathology in a mouse model of spinal muscular atrophy. *PLoS Genet* 2009; **5**(12): e1000773.
12. Rage F, Boulisfane N, Rihan K, et al. Genome-wide identification of mRNAs associated with the protein SMN whose depletion decreases their axonal localization. *RNA* 2013; **19**(12): 1755-66.
13. Fallini C, Bassell GJ, Rossoll W. Spinal muscular atrophy: the role of SMN in axonal mRNA regulation. *Brain Res* 2012; **1462**: 81-92.
14. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol* 2007; **22**(8): 946-51.
15. Granger MW, Buschang PH, Throckmorton GS, Iannaccone ST. Masticatory muscle function in patients with spinal muscular atrophy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999; **115**(6): 697-702.
16. van Bruggen HW, Wadman RI, Bronkhorst EM, et al. Mandibular dysfunction as a reflection of bulbar involvement in SMA type 2 and 3. *Neurology* 2016; **86**(6): 552-9.

17. Czibere L, Burggraf S, Fleige T, et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. *Eur J Hum Genet* 2020; **28**(1): 23-30.
18. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis* 2019; **6**(4): 503-15.
19. Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), S1-Leitlinie Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie, Version 1.0, 02.12.2020 <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/022-030> (Zuletzt abgerufen am 23.11.2023)
20. Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002; **70**(2): 358-68.
21. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020; **21**: 231-61.
22. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther* 2017; **24**(9): 529-33.
23. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; **28**(2): 103-15.
24. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; **22**(8): 1027-49.
25. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008; **371**(9630): 2120-33.
26. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015; **51**(2): 157-67.
27. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995; **52**(5): 518-23.
28. Kandel E. R. SJH, Jesell T. M., Siegelbaum S. A., Hudspeth A. J. . Principles Of Neural Science, Fifth Edition: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2013.
29. van den Engel-Hoek L, Erasmus CE, van Bruggen HW, et al. Dysphagia in spinal muscular atrophy type II: more than a bulbar problem? *Neurology* 2009; **73**(21): 1787-91.
30. Byers RK, Banker BQ. Infantile muscular atrophy. *Arch Neurol* 1961; **5**: 140-64.
31. Dubowitz V. Chaos in classification of the spinal muscular atrophies of childhood. *Neuromuscul Disord* 1991; **1**(2): 77-80.
32. Korinthenberg R, Sauer M, Ketelsen UP, et al. Congenital axonal neuropathy caused by deletions in the spinal muscular atrophy region. *Ann Neurol* 1997; **42**(3): 364-8.

33. van Bruggen HW, van den Engel-Hoek L, van der Pol WL, de Wijer A, de Groot IJ, Steenks MH. Impaired mandibular function in spinal muscular atrophy type II: need for early recognition. *J Child Neurol* 2011; **26**(11): 1392-6.
34. van der Heul AMB, van Eijk RPA, Wadman RI, et al. Mastication in Patients with Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3 is Characterized by Abnormal Efficiency, Reduced Endurance, and Fatigue. *Dysphagia* 2022; **37**(4): 715-23.
35. Paris G, Martinaud O, Petit A, et al. Oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis alters quality of life. *J Oral Rehabil* 2013; **40**(3): 199-204.
36. Gwak DW, Jung SH, Min YS, et al. Correlation Between Maximal Tongue Pressure and Swallowing Function in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Front Neurol* 2021; **12**: 704788.
37. Robbins J, Levine R, Wood J, Roecker EB, Luschei E. Age effects on lingual pressure generation as a risk factor for dysphagia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; **50**(5): M257-62.
38. Schindler JS, Kelly JH. Swallowing disorders in the elderly. *Laryngoscope* 2002; **112**(4): 589-602.
39. Dejaeger E, Pelemans W, Ponette E, Joosten E. Mechanisms involved in postdeglutition retention in the elderly. *Dysphagia* 1997; **12**(2): 63-7.
40. Perlman AL, Grayhack JP, Booth BM. The relationship of vallecular residue to oral involvement, reduced hyoid elevation, and epiglottic function. *J Speech Hear Res* 1992; **35**(4): 734-41.
41. Chen YS, Shih HH, Chen TH, Kuo CH, Jong YJ. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. *J Pediatr* 2012; **160**(3): 447-51 e1.
42. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain* 2006; **129**(Pt 6): 1446-55.
43. Messina S, Pane M, De Rose P, et al. Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscul Disord* 2008; **18**(5): 389-93.
44. Wadman RI, van Bruggen HW, Witkamp TD, et al. Bulbar muscle MRI changes in patients with SMA with reduced mouth opening and dysphagia. *Neurology* 2014; **83**(12): 1060-6.
45. Pennington L, Parker NK, Kelly H, Miller N. Speech therapy for children with dysarthria acquired before three years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **7**(7): CD006937.
46. Trucco F, Salmin F, Lizio A, et al. Assessing Prevalence and Characteristics of Oro-bulbar Involvement in Children and Adults with SMA Type 2 and 3 Using a Multimodal Approach. *Dysphagia* 2023; **38**(6): 1568-80.
47. Kruse T, Heller R, Wirth B, et al. Maximum bite force in patients with spinal muscular atrophy during the first year of nusinersen therapy - A pilot study. *Acta Myol* 2020; **39**(2): 83-9.
48. Shiga H, Komino M, Uesugi H, et al. Comparison of two dental prescale systems used for the measurement of occlusal force. *Odontology* 2020; **108**(4): 676-80.

49. Wilharm A, Hurschler C, Dermitas T, Bohnsack M. Use of Tekscan K-scan sensors for retropatellar pressure measurement avoiding errors during implantation and the effects of shear forces on the measurement precision. *Biomed Res Int* 2013; **2013**: 829171.
50. Technology. ToDT. <https://www.tekscan.com/company/technology> (Zuletzt abgerufen am: 01.11.2024)
51. Edmonds HM, Glowacka H. The ontogeny of maximum bite force in humans. *J Anat* 2020; **237**(3): 529-42.
52. de Abreu RA, Pereira MD, Furtado F, Prado GP, Mestriner W, Jr., Ferreira LM. Masticatory efficiency and bite force in individuals with normal occlusion. *Arch Oral Biol* 2014; **59**(10): 1065-74.
53. Adams V, Mathisen B, Baines S, Lazarus C, Callister R. Reliability of measurements of tongue and hand strength and endurance using the Iowa Oral Performance Instrument with healthy adults. *Dysphagia* 2014; **29**(1): 83-95.
54. Robin DA, Goel A, Somodi LB, Luschei ES. Tongue strength and endurance: relation to highly skilled movements. *J Speech Hear Res* 1992; **35**(6): 1239-45.
55. Adams V, Mathisen B, Baines S, Lazarus C, Callister R. A systematic review and meta-analysis of measurements of tongue and hand strength and endurance using the Iowa Oral Performance Instrument (IOP). *Dysphagia* 2013; **28**(3): 350-69.
56. Cole SC. Natural head position, posture, and prognathism: the Chapman Prize Essay, 1986. *Br J Orthod* 1988; **15**(4): 227-39.
57. Solow B, Tallgren A. Head posture and craniofacial morphology. *Am J Phys Anthropol* 1976; **44**(3): 417-35.
58. Houston K, Buschang PH, Iannaccone ST, Seale NS. Craniofacial morphology of spinal muscular atrophy. *Pediatr Res* 1994; **36**(2): 265-9.
59. Thompson DJ, Throckmorton GS, Buschang PH. The effects of isometric exercise on maximum voluntary bite forces and jaw muscle strength and endurance. *J Oral Rehabil* 2001; **28**(10): 909-17.
60. Easterling C, Antinoja J, Cashin S, Barkhaus PE. Changes in tongue pressure, pulmonary function, and salivary flow in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia* 2013; **28**(2): 217-25.
61. Grippaudo C, Paolantonio EG, Antonini G, Saulle R, La Torre G, Deli R. Association between oral habits, mouth breathing and malocclusion. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2016; **36**(5): 386-94.
62. Ghafari J, Clark RE, Shofer FS, Berman PH. Dental and occlusal characteristics of children with neuromuscular disease. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988; **93**(2): 126-32.
63. Kiliaridis S, Mejersjö C, Thilander B. Muscle function and craniofacial morphology: a clinical study in patients with myotonic dystrophy. *Eur J Orthod* 1989; **11**(2): 131-8.
64. Kaur H, Singh N, Gupta H, et al. Effect of various malocclusion on maximal bite force- a systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res* 2022; **12**(5): 687-93.

65. Subtelny JD, Subtelny JD. Oral habits--studies in form, function, and therapy. *Angle Orthod* 1973; **43**(4): 349-83.
66. Sousa JB, Anselmo-Lima WT, Valera FC, Gallego AJ, Matsumoto MA. Cephalometric assessment of the mandibular growth pattern in mouth-breathing children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; **69**(3): 311-7.
67. Bresolin D, Shapiro GG, Shapiro PA, et al. Facial characteristics of children who breathe through the mouth. *Pediatrics* 1984; **73**(5): 622-5.
68. Bresolin D, Shapiro PA, Shapiro GG, Chapko MK, Dassel S. Mouth breathing in allergic children: its relationship to dentofacial development. *Am J Orthod* 1983; **83**(4): 334-40.
69. Hua Y, Sahashi K, Hung G, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev* 2010; **24**(15): 1634-44.
70. Mousa MA, Aria DJ, Schaefer CM, et al. A comprehensive institutional overview of intrathecal nusinersen injections for spinal muscular atrophy. *Pediatr Radiol* 2018; **48**(12): 1797-805.
71. Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs* 2017; **77**(4): 473-9.
72. Groen EJM, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nat Rev Neurol* 2018; **14**(4): 214-24.
73. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; **86**(10): 890-7.
74. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; **388**(10063): 3017-26.
75. Europäische Arzneimittelagentur - Fachinformation Spinraza® (Nusinersen). [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/spinraza-epar-product-information\\_dep.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_dep.pdf) (Zuletzt abgerufen am: 01.11.2024)
76. Osmanovic A, Abu-Fares O, Götz F, Petri S, Schreiber-Katz O. Nusinersen bei spinaler Muskelatrophie: Klinische Anwendbarkeit bei erwachsenen Patienten mit SMA Typ II. *Nervenheilkunde* 2019; **38**: 409-16.
77. Flotats-Bastardas M, Hahn A, Schwartz O, et al. Multicenter Experience with Nusinersen Application via an Intrathecal Port and Catheter System in Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics* 2020; **51**(6): 401-6.
78. Strauss KA, Carson VJ, Brigatti KW, et al. Preliminary Safety and Tolerability of a Novel Subcutaneous Intrathecal Catheter System for Repeated Outpatient Dosing of Nusinersen to Children and Adults With Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Orthop* 2018; **38**(10): e610-e7.
79. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; **28**: 38-43.

80. Bevan AK, Duque S, Foust KD, et al. Systemic gene delivery in large species for targeting spinal cord, brain, and peripheral tissues for pediatric disorders. *Mol Ther* 2011; **19**(11): 1971-80.
81. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; **20**(4): 284-93.
82. Europäische Arzneimittelagentur - Fachinformation Evrysdi® (Risdiplam). [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information\\_depdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_depdf) (Zuletzt abgerufen am: 01.11.2024)
83. Poirier A, Weetall M, Heinig K, et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect* 2018; **6**(6): e00447.
84. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord* 2007; **17**(9-10): 693-7.
85. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* 2017; **55**(6): 869-74.
86. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group. *Arch Neurol* 1996; **53**(2): 141-7.
87. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999; **169**(1-2): 13-21.
88. Kong L, Wang X, Choe DW, et al. Impaired synaptic vesicle release and immaturity of neuromuscular junctions in spinal muscular atrophy mice. *J Neurosci* 2009; **29**(3): 842-51.
89. Dunaway Young S, McGrattan K, Johnson E, et al. Development of an International SMA Bulbar Assessment for Inter-professional Administration. *J Neuromuscul Dis* 2023; **10**(4): 639-52.
90. Vuillerot C. State of the art for motor function assessment tools in spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr* 2020; **27**(7S): 7S40-7S4.
91. Brakemeier S, Stolte B, Thimm A, et al. Assessment of Bulbar Function in Adult Patients with 5q-SMA Type 2 and 3 under Treatment with Nusinersen. *Brain Sci* 2021; **11**(9).
92. Brakemeier S, Lipka J, Schlag M, Kleinschnitz C, Hagenacker T. Risdiplam improves subjective swallowing quality in non-ambulatory adult patients with 5q-spinal muscular atrophy despite advanced motor impairment. *J Neurol* 2024; **271**(5): 2649-57.
93. Dunaway Young S, Pasternak A, Duong T, et al. Assessing Bulbar Function in Spinal Muscular Atrophy Using Patient-Reported Outcomes. *J Neuromuscul Dis* 2023; **10**(2): 199-209.

94. Audag N, Goubau C, Toussaint M, Reyckler G. Screening and evaluation tools of dysphagia in children with neuromuscular diseases: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2017; **59**(6): 591-6.
95. Duong T, Wolford C, McDermott MP, et al. Nusinersen Treatment in Adults With Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin Pract* 2021; **11**(3): e317-e27.
96. Arslan D, Inan B, Kilinc M, Bekircan-Kurt CE, Erdem-Ozdamar S, Tan E. Nusinersen for adults with spinal muscular atrophy. *Neurol Sci* 2023; **44**(7): 2393-400.
97. Gunther R, Wurster CD, Brakemeier S, et al. Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study. *Lancet Reg Health Eur* 2024; **39**: 100862.
98. Hagenacker T, Wurster CD, Gunther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; **19**(4): 317-25.
99. Maggi L, Bello L, Bonanno S, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**(11): 1166-74.
100. Pechmann A, Behrens M, Dornbrack K, et al. Improvements in Walking Distance during Nusinersen Treatment - A Prospective 3-year SMARtCARE Registry Study. *J Neuromuscul Dis* 2023; **10**(1): 29-40.
101. Vazquez-Costa JF, Povedano M, Nascimiento-Osorio AE, et al. Validation of motor and functional scales for the evaluation of adult patients with 5q spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol* 2022; **29**(12): 3666-75.
102. Vazquez-Costa JF, Povedano M, Nascimiento-Osorio AE, et al. Nusinersen in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: A multicenter observational cohorts' study. *Eur J Neurol* 2022; **29**(11): 3337-46.
103. Bjelica B, Wohnrade C, Cespedes I, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S. Risdiplam therapy in adults with 5q-SMA: observational study on motor function and treatment satisfaction. *BMC Neurol* 2024; **24**(1): 67.
104. Kooi-van Es M, Erasmus CE, de Swart BJM, et al. Dysphagia and Dysarthria in Children with Neuromuscular Diseases, a Prevalence Study. *J Neuromuscul Dis* 2020; **7**(3): 287-95.
105. Es MK, Erasmus CE, Houwen S, de Groot IJM, Voet NBM, van den Engel-Hoek L. Early detection of dysphagia and dysarthria in children with neuromuscular disorders: Diagnostic accuracy of a Screeninglist for Physicians. *J Pediatr Rehabil Med* 2020; **13**(1): 17-23.
106. Slayter J, Hodgkinson V, Lounsberry J, et al. A Canadian Adult Spinal Muscular Atrophy Outcome Measures Toolkit: Results of a National Consensus using a Modified Delphi Method. *J Neuromuscul Dis* 2021; **8**(4): 579-88.
107. McGrattan KE, Graham RJ, DiDonato CJ, Darras BT. Dysphagia Phenotypes in Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Promise for the Future. *Am J Speech Lang Pathol* 2021; **30**(3): 1008-22.

108. Pechmann A, König K, Bernert G, et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019; **14**(1): 18.
109. Kruse T, Shamai S, Leflerová D, et al. Objective measurement of oral function in adults with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2023; **18**(1): 103.
110. Throckmorton GS, Rasmussen J, Caloss R. Calibration of T-Scan sensors for recording bite forces in denture patients. *J Oral Rehabil* 2009; **36**(9): 636-43.
111. Hellsing E, Hagberg C. Changes in Maximum Bite Force Related to Extension of the Head. *Eur J Orthodont* 1990; **12**(2): 148-53.
112. Tortopidis D, Lyons MF, Baxendale RH, Gilmour WH. The variability of bite force measurement between sessions, in different positions within the dental arch. *Journal of Oral Rehabilitation* 1998; **25**(9): 681-6.
113. Hsiao HL, Lou JH, Wang CC, Lai YJ, Wu SJ, Hwu YJ. Effects of Tongue-Strengthening Exercise on Tongue Strength Reserve and Detraining Effects among Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *Int J Env Res Pub He* 2022; **19**(11).
114. Kashiwazaki K, Komagamine Y, Shanglin W, et al. Improvements in Maximum Bite Force with Gum-Chewing Training in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med* 2023; **12**(20).
115. Bonakdarchian M, Askari N, Askari M. Effect of face form on maximal molar bite force with natural dentition. *Arch Oral Biol* 2009; **54**(3): 201-4.
116. Newton JP, Yemm R, Abel RW, Menhinick S. Changes in human jaw muscles with age and dental state. *Gerodontology* 1993; **10**(1): 16-22.
117. Palinkas M, Nassar MS, Cecilio FA, et al. Age and gender influence on maximal bite force and masticatory muscles thickness. *Arch Oral Biol* 2010; **55**(10): 797-802.
118. Waltimo A, Kemppainen P, Kononen M. Maximal contraction force and endurance of human jaw-closing muscles in isometric clenching. *Scand J Dent Res* 1993; **101**(6): 416-21.
119. Makizodila BAM, van de Wijdeven JHE, de Soet JJ, van Selms MKA, Volgenant CMC. Oral hygiene in patients with motor neuron disease requires attention: A cross-sectional survey study. *Spec Care Dentist* 2022; **42**(1): 9-14.
120. Mano T, Katsuno M, Banno H, et al. Tongue pressure as a novel biomarker of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2014; **82**(3): 255-62.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1</b>	Flussdiagramm des gesichteten und eingeschlossenen Kollektivs.	24
<b>Abb. 2</b>	Piezoelektrischer Foliensensor Tekscan™ mit individualisierter Oberfläche, eingespannt im Sensorhalter des Handles.	27
<b>Abb. 3</b>	Farbliche Darstellung der Druckverteilung in der I-Scan-Software, hier als Standbild eines Echtzeit-Druckfilms.	28
<b>Abb. 4</b>	Belastungskurven der maximalen Kaukraftmessung.	29
<b>Abb. 5</b>	Belastungskurve der Kaukraftausdauerermessung mit Anfang (A) und Ende (B) der Messung.	30
<b>Abb. 6</b>	Kraftspindelgerät mit platzierten Gipsmodellen zur Kalibrierung der Messungen.	31
<b>Abb. 7</b>	Position der Zungenblase im Mund.	32
<b>Abb. 8</b>	Das logopädische Trainingsgerät IOPI® zur Messung der maximalen Zungenkraft und -ausdauer mit angeschlossener Zungenblase, die eine Markierung für die obere Schneidezähne aufweist.	33
<b>Abb. 9</b>	Messung der maximalen Mundöffnung.	34
<b>Abb. 10</b>	Histogramm der maximalen Kaukraft für die gesunde Kontrollgruppe (hellblau) und die SMA-Gruppe (dunkelblau). Die schwarze Linie stellt eine angenommene Normalverteilung dar. Die SMA-Gruppe zeigt eine leichte Rechtsschiefe mit breiter Streuung.	38
<b>Abb. 11</b>	Histogramm der Kaukraftausdauer für die gesunde Kontrollgruppe (hellblau) und die SMA-Gruppe (dunkelblau). Die schwarze Linie stellt eine angenommene Normalverteilung dar. Beide Gruppen zeigen eine leichte Rechtsschiefe.	39
<b>Abb. 12</b>	Histogramm der maximalen Zungenkraft für die gesunde Kontrollgruppe (hellblau) und die SMA-Gruppe (dunkelblau). Die schwarze Linie stellt eine angenommene Normalverteilung dar. Die SMA-Gruppe zeigt eine starke Asymmetrie mit leichter Rechtsschiefe.	40
<b>Abb. 13</b>	Histogramm der Zungenkraftausdauer für die gesunde Kontrollgruppe (hellblau) und die SMA-Gruppe (dunkelblau). Die schwarze Linie stellt eine angenommene Normalverteilung dar. Beide Gruppen weisen eine Normalverteilung auf.	41
<b>Abb. 14</b>	Histogramm der maximalen Mundöffnung für die gesunde Kontrollgruppe (hellblau) und die SMA-Gruppe (dunkelblau). Die schwarze Linie stellt eine angenommene Normalverteilung dar. Die SMA-Gruppe zeigt eine leichte Rechtsschiefe mit großer Streuung; die Kontrollgruppe zeigt eine starke Asymmetrie.	42

- Abb. 15** Vergleich der Mediane der maximalen Kaukraft in der SMA-Gruppe vs. Kontrollgruppe. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,549$ ). 45
- Abb. 16** Vergleich der Mediane der Kaukraftausdauer in der SMA-Gruppe vs. Kontrollgruppe. Die SMA-Gruppe wies statistisch signifikant niedrigere Werte auf ( $p < 0,001$ ). 46
- Abb. 17** Vergleich der Mediane der maximalen Zungenkraft in der SMA-Gruppe vs. Kontrollgruppe. Die SMA-Gruppe wies statistisch signifikant niedrigere Werte auf ( $p = 0,004$ ). 46
- Abb. 18** Vergleich der Mediane der Zungenkraftausdauer SMA-Gruppe vs. Kontrollgruppe. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,756$ ). 47
- Abb. 19** Vergleich der Mediane der maximalen Mundöffnung in der SMA-Gruppe vs. Kontrollgruppe. Die SMA-Gruppe wies statistisch signifikant niedrigere Werte auf ( $p = 0,017$ ). 47
- Abb. 20** A: Vergleich der Mediane der maximalen Kaukraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Newton). 49
- Abb. 21** A: Vergleich der Mediane der Kaukraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden). 50
- Abb. 22** A: Vergleich der Mediane der maximalen Zungenkraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Kilopascal). 52
- Abb. 23** A: Vergleich der Mediane der Zungenkraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden). 53
- Abb. 24** A: Vergleich der Mediane der maximalen Mundöffnung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patient\*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. B: Schematische Darstellung der

- Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Millimeter). 55
- Abb. 25** A: Vergleich der Mediane der maximalen Kaukraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe, unbehandelten und behandelten Patient\*innen mit SMA. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Newton). 57
- Abb. 26** A: Vergleich der Mediane der Kaukraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe, unbehandelten und behandelten Patient\*innen mit SMA. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden). 58
- Abb. 27** A: Vergleich der Mediane der maximalen Zungenkraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe, unbehandelten und behandelten Patient\*innen mit SMA. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Kilopascal). 60
- Abb. 28** A: Vergleich der Mediane der Zungenkraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe, unbehandelten und behandelten Patient\*innen mit SMA. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden). 61
- Abb. 29** A: Vergleich der Mediane der maximalen Mundöffnung zwischen der gesunden Kontrollgruppe, unbehandelten und behandelten Patient\*innen mit SMA. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen(in Millimeter). 63
- Abb. 30** A: Vergleich der Mediane der maximalen Kaukraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe, nicht gehfähigen und gehfähigen Patient\*innen mit SMA. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Newton). 65
- Abb. 31** A: Vergleich der Mediane der Kaukraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe, nicht gehfähigen und gehfähigen Patient\*innen mit SMA. Der statistisch signifikante Unterschied ist mit einem Stern markiert. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden). 66

- Abb. 32** A: Vergleich der Mediane der maximalen Zungenkraft zwischen der gesunden Kontrollgruppe, nicht gehfähigen und gehfähigen Patient\*innen mit SMA. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Kilopascal). 68
- Abb. 33** A: Vergleich der Mediane der Zungenkraftausdauer zwischen der gesunden Kontrollgruppe, nicht gehfähigen und gehfähigen Patient\*innen mit SMA. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Sekunden). 69
- Abb. 34** A: Vergleich der Mediane der maximalen Mundöffnung zwischen der gesunden Kontrollgruppe, nicht gehfähigen und gehfähigen Patient\*innen mit SMA. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit Sternen markiert. B: Schematische Darstellung der Gruppenunterschiede mit den zugehörigen p-Werten und den jeweiligen Medianwerten der Gruppen (in Millimeter). 71

## 7.2. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1</b>	Charakteristika der SMA-Gruppe bezüglich des SMA-Typs.	36
<b>Tab. 2</b>	Charakteristika der Kontrollgruppe.	37
<b>Tab. 3</b>	Tests auf Normalverteilung in der Kontrollgruppe (Signifikanzniveau liegt bei $p < 0,05$ ).	43
<b>Tab. 4</b>	Tests auf Normalverteilung in der SMA-Gruppe (Signifikanzniveau liegt bei $p < 0,05$ ).	43
<b>Tab. 5</b>	Medianwerte der oralen Funktion (Signifikanzniveau liegt bei $p < 0,05$ ).	44
<b>Tab. 6</b>	Medianwerte der Patient*innen mit SMA-Typ 2 und SMA-Typ 3.	48
<b>Tab. 7</b>	Medianwerte der unbehandelten und behandelten SMA-Gruppe.	56
<b>Tab. 8</b>	Medianwerte der nicht gehfähigen und gehfähigen SMA-Gruppe.	64

## 8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Kruse T, Portegys S, **Leflerová D**, et al. "Oral function tests in spinal muscular atrophy: closing the diagnostic gap in severely affected adult patients : A prospective observational study. Wie orale Funktionstests die diagnostische Lücke bei schwer Betroffenen mit spinaler Muskelatrophie schließen : Eine prospektive Beobachtungsstudie". J Orofac Orthop. Published 2025 June 24. doi:10.1007/s00056-025-00597-8

Kruse T, **Leflerová D**, Cap A, et al. "Oral functions in adult persons with spinal muscular atrophy compared to a healthy control group: a prospective cross-sectional study with a multimodal approach". Orphanet J Rare Dis. 2024;19(1):382. Published 2024 Oct 15. doi:10.1186/s13023-024-03405-5

Kruse T, Shamaï S, **Leflerová D**, et al. "Objective measurement of oral function in adults with spinal muscular atrophy". Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):103. Published 2023 May 3. doi:10.1186/s13023-023-02688-4

Kruse T, Shamaï S, **Leflerová D**, Cap A, Braumann B (2023): „Änderungen der Kau- und Zungenkraft bei erwachsenen Patienten mit Spinaler Muskelatrophie“, Präsentation auf der 95. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie in Stuttgart, Deutschland, und Auszeichnung mit dem Nachwuchspreis für den besten Vortrag.

**Leflerová D**, Cap A, Shamaï S, Braumann B, Kruse T (2023): „Schwankungen der maximalen Kau- und Zungenkraft bei gesunden Erwachsenen – eine longitudinale Beobachtung“, Posterpräsentation auf der 95. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie in Stuttgart, Deutschland

**Leflerová D**, Shamaï S, Cap A, Wunderlich G, Braumann B, Kruse T (2023): "Oral functions in patients with spinal muscular atrophy compared to a healthy control group", Posterpräsentation auf dem 98. Kongress der European Orthodontic Society in Oslo, Norwegen.

**Leflerová D**, Shamaï S, Braumann B, Wirth B, Hagenacker T, Wunderlich G, Kruse T (2023): „Veränderung der oralen/bulbären Funktionen bei erwachsenen Patienten mit spinaler Muskelatrophie im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe“, Posterpräsentation auf dem 26. Kongress des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke in Essen, Deutschland.

**Leflerová D**, Cap A, Shamai S, Braumann B, Kruse T (2022): „Charakterisierung der oralen Funktionen bei erwachsenen Patienten mit spinaler Muskelatrophie“, Posterpräsentation auf der 94. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie in Berlin, Deutschland.