

Aus der Klinik für Audiologie und Phoniatrie, Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung des Zusammenhanges zwischen orofazialen
Dysfunktionen (OFD) im Kindesalter und dem somatosensorischen
System

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stella Bergheim

aus Straubing

Datum der Promotion: 06.09.2019

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
ABSTRACT (DEUTSCH)	8
ABSTRACT (ENGLISH)	10
1 EINLEITUNG	11
1.1 Orofaziale Dysfunktionen (OFD)	11
1.1.1 Prävalenz	12
1.1.2 Ätiopathogenese	12
1.1.3 Symptome und Komplikationen.....	14
1.1.4 Diagnostik	16
1.1.5 Childhood Apraxia of Speech	17
1.1.6 Therapie.....	17
1.2 Somatosensorisches System	19
1.2.1 Mechanorezeptoren.....	19
1.2.2 Thermorezeptoren	20
1.2.3 Zentrale Verarbeitung somatosensorischer Afferenzen.....	20
1.2.4 Quantitative sensorische Testung	21
1.3 Hinleitung zur Fragestellung und Hypothesen	22
2 MATERIAL UND METHODIK	26
2.1 Studienkollektiv	26
2.2 Untersuchung von Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.3 Quantitative Sensorische Testung	29
2.3.1 Mechanosensorische Quantitative Sensorische Testung	29
2.3.2 Thermosensorische Quantitative Sensorische Testung.....	34
2.4 Statistische Auswertung	35
3 ERGEBNISSE	37
3.1 Darstellung der Stichprobe	37
3.2 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Testung	38
3.2.1 Mechanosensorische Quantitative Sensorische Testung	38
3.2.2 Thermosensorische Quantitative Sensorische Testung.....	39
3.3 Vergleich der Ergebnisse der mechanosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung in OFD- und Kontrollgruppe	40
3.3.1 Räumliche Tastschärfe der Lippe und der Zunge.....	40
3.3.2 Räumliche Tastschärfe der Finger	43

3.3.3	Vibrationsdetektionsschwelle 10 Hz und Vibrationsdetektionsschwelle 125 Hz	44
3.3.4	Mechanische Detektionsschwelle	46
3.3.5	Zusammenfassung der mechanosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung.....	47
3.4	Vergleich der Ergebnisse der thermosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung in OFD- und Kontrollgruppe	48
3.4.1	Kälte-detektionsschwelle	48
3.4.2	Wärmedetektionsschwelle.....	50
3.4.3	Zusammenfassung der thermosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung.....	50
3.5	Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der OFD und den Ergebnissen der mechano- und thermosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung	51
3.5.1	Bildung des OFD-Scores.....	53
3.5.2	Einfluss von Alter und Geschlecht auf den OFD-Score	54
3.5.3	Korrelation des OFD-Scores mit den Ergebnissen der Quantitativen Sensorischen Testung.....	55
3.6	Orale Stereognosefähigkeit in OFD- und Kontrollgruppe	57
4	DISKUSSION	58
4.1	Methodik: Stichprobe	58
4.1.1	Alter	58
4.1.2	Geschlecht	59
4.1.3	Händigkeit	59
4.1.4	Beurteilung der orofazialen Funktionen	60
4.1.5	Ausschlusskriterien.....	60
4.2	Methodik: Quantitative Sensorische Testung.....	61
4.2.1	Mechanosensorische Quantitative Sensorische Testung	62
4.2.2	Thermosensorische Quantitative Sensorische Testung.....	64
4.2.3	Altersabhängigkeit der Parameter der Quantitativen Sensorischen Testung	64
4.3	Ergebnisse der mechanosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung	65
4.3.1	Interpretation der mechanosensorischen Defizite	69
4.4	Ergebnisse der thermosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung	73
4.4.1	Interpretation der thermosensorischen Defizite	74
4.5	Zusammenfassung der mechano- und thermosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung	76
4.5.1	Korrelation der Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Testung mit dem Schweregrad der OFD ...	76
4.5.2	Genetische Aberrationen als mögliche Ursache der somatosensorischen Defizite	76
4.6	Limitationen der Studie	77
4.7	Relevanz der Studie und Ausblick.....	78
	LITERATURVERZEICHNIS	80
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	93
	LEBENS LAUF.....	94
	DANKSAGUNG	96

Abkürzungsverzeichnis

BoS	<i>Berliner orofaziales Screening</i>
CAS	<i>Childhood Apraxia of Speech</i>
CDT	<i>Cold Detection Threshold</i>
CPM	<i>Coloured Progressive Matrices</i>
DFNS	<i>Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz</i>
DIVA	<i>Directions into Velocities of Articulators</i>
FOXP2	<i>Forkhead-Box-Protein P2</i>
GOT	<i>Grating Orientation Test</i>
H	<i>Hypothese</i>
HL	<i>Hearing Level</i>
MDT	<i>Mechanical Detection Threshold</i>
NH	<i>Nebenhypothese</i>
OFD	<i>Orofaziale Dysfunktion</i>
PC	<i>Pacinian Corpuscles</i>
PROMPT	<i>Prompts for restructuring oral muscular phonetic Targets</i>
QST	<i>Quantitative Sensorische Testung</i>
RA	<i>rapidly adapting</i>
SA	<i>slowly adapting</i>
SES	<i>Sprachentwicklungsstörungen</i>
TA	<i>Tactile Acuity</i>
TAC	<i>Tactile Acuity Cube</i>
VDT	<i>Vibration Detection Threshold</i>
WDT	<i>Warm Detection Threshold</i>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1 Darstellung der demographischen Merkmale der Individuen der Kontroll- bzw. OFD Gruppe.....	37
Tabelle 3.2 Abhängigkeit der Ergebnisse der mechanosensorischen Tests von den Prädiktorvariablen Alter und Geschlecht	38
Tabelle 3.3 Abhängigkeit der Ergebnisse der thermosensorischen Untersuchungen von Alter und Geschlecht	39
Tabelle 3.4 Vergleich der TA Zunge bezüglich des Geschlechts der Individuen mittels Mann-Whitney-U-Test	41
Tabelle 3.5 Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse: Abhängigkeit der TA Zunge von Gruppenzugehörigkeit und Geschlecht der Individuen.....	42
Tabelle 3.6 Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse: Abhängigkeit der VDT 10 Hz von Gruppenzugehörigkeit Alter der Individuen	46
Tabelle 3.7 Unterschiede der Ergebnisse der mechanosensorischen Untersuchungen zwischen OFD- und Kontrollgruppe.....	47
Tabelle 3.8 Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse	49
Tabelle 3.9 Unterschiede der Ergebnisse der thermosensorischen Untersuchungen zwischen OFD- und Kontrollgruppe.....	51
Tabelle 3.10 Merkmale des OFD-Scores	52
Tabelle 3.11 Abhängigkeit der Ausprägung der OFD von Alter und Geschlecht.....	54
Tabelle 3.12 Unterschiede der OFD-Score-Werte zwischen Mädchen und Jungen	54
Tabelle 3.13 Zusammenhang von OFD-Score und Ergebnissen der QST über beide Studiengruppen hinweg	55
Tabelle 3.14 Korrelation des OFD-Scores und den Ergebnissen der QST innerhalb der Kontroll- bzw. OFD-Gruppe.....	56
Tabelle 3.15 Vergleich der Güte der oralen Stereognosefähigkeit in OFD- und Kontrollgruppe	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Zahnfehlstellung bei OFD ¹	13
Abbildung 1.2 Darstellung mit Lippenhaltern: <i>Tongue Thrust</i> bei frontal offenem Biss ¹	14
Abbildung 1.3 Darstellung mit Lippenhaltern: Teile des Bolus werden bei offenem Biss und <i>Tongue Thrust</i> in den Mundvorhof geschoben ¹	15
Abbildung 1.4 Impressionen an den Zungenrändern ¹	15
Abbildung 1.5 Verkürzte Oberlippe und nach unten gerollte Unterlippe ¹	15
Abbildung 1.6 „Nadelkissenkinn“, fehlender Lippenschluss, hypotone Gesichtszüge ¹	16
Abbildung 2.1 Prüfkörper zur Untersuchung der oralen Stereognosefähigkeit ¹	28
Abbildung 2.2 Untersuchung der TA im Bereich des Zeigefingers ²	29
Abbildung 2.3 Transformiertes Staircase-Verfahren nach der 1Up/2Down-Regel am Beispiel der Untersuchung der TA Finger ³	30
Abbildung 2.4 <i>JVP Domes</i> mit 0,35 bis 3 mm breiten Rillen und Stegen ²	31
Abbildung 2.5 Bestimmung von TA Lippe u. TA Zunge mit <i>JVP Domes</i> ²	31
Abbildung 2.6 Messung der VDT ²	32
Abbildung 2.7 Applikation eines von-Frey-Filaments bei der Bestimmung der MDT ²	33
Abbildung 2.8 Schematische Darstellung eines von-Frey-Filaments ²	33
Abbildung 2.9 Bestimmung der thermalen Detektionsschwellen ²	34
Abbildung 2.10 Darstellung der Grenzwertmethode am Beispiel der Bestimmung von CDT und WDT ²	35
Abbildung 3.1 Boxplotdarstellung: Vergleich der TA Lippe und der TA Zunge in OFD- u. Kontrollgruppe ²	41
Abbildung 3.2 Boxplotdarstellung: Vergleich der räumlichen Tastschärfe der Finger in OFD- u. Kontrollgruppe ²	43
Abbildung 3.3 Boxplotdarstellung: Vergleich der VDT 10 Hz in Kontroll- u. OFD-Gruppe ² ...	44

¹ Zur Verfügung gestellte Fotografie

² Eigene Darstellung

³ Modifizierte Darstellung

Abbildung 3.4 Boxplotdarstellung: Vergleich der VDT 125 Hz in Kontroll- u. OFD-Gruppe ² .	45
Abbildung 3.5 Boxplotdarstellung: Vergleich der MDT in Kontroll- u. OFD-Gruppe ²	46
Abbildung 3.6 Boxplotdarstellung: Vergleich der CDT in Kontroll- u. OFD-Gruppe ²	49
Abbildung 3.7 Boxplotdarstellung: Vergleich der WDT in Kontroll- u. OFD-Gruppe ²	50
Abbildung 3.8 Boxplotdarstellung: Verteilung des OFD-Scores in Kontroll- u. OFD-Gruppe ² .	53

² Eigene Darstellung

Abstract (Deutsch)

Einleitung: Orofaziale Dysfunktionen (OFD) im Kindesalter sind Bewegungs- und Haltungsstörungen im Bereich von Gesicht und Hals, die zu schweren Kau- und Schluckstörungen, zu Zahn- und Kieferfehlstellungen und zu phonetischen Störungen führen können. OFD weisen eine hohe Prävalenz auf und können schwerwiegende Folgen für die soziale und persönliche Entwicklung des Kindes haben. Pathognomonische Symptome und eine einheitliche Definition der OFD fehlen bisher. Frühere Studienergebnisse legen nahe, dass die orofaziale Sensibilität bei OFD eingeschränkt ist. Therapieverfahren mit einem taktil-kinästhetischen Fokus erscheinen außerdem effektiver als rein motorische Therapieverfahren. In der vorliegenden Arbeit wurde eine umfassende quantitative Untersuchung des somatosensorischen Systems betroffener Kinder durchgeführt. Die Ergebnisse sollen zur Phänotypisierung und Differenzierung der OFD beitragen.

Methoden: Das somatosensorische System wurde mithilfe der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) bei 29 Kindern mit OFD und 30 gesunden Kontrollpersonen im Alter von 6 bis 14 Jahren untersucht. Sechs QST-Parameter wurden untersucht, um das mechanosensorische System zu beurteilen: die räumliche Tastschärfe (TA) im Bereich von Lippe, Zunge und Fingern, die Vibrationsdetektionsschwelle (VDT) bei 10 Hz und 125 Hz im Bereich der Finger sowie die mechanische Detektionsschwelle (MDT) im Bereich des Handrückens. Zwei QST-Parameter wurden im Bereich des Unterarms bestimmt, um das thermosensorische System zu beurteilen: die Kältewahrnehmungsschwelle (CDT) und die Wärmewahrnehmungsschwelle (WDT). Mithilfe des Berliner orofazialen Screenings (BoS) wurden außerdem der Schweregrad der vorliegenden OFD sowie die orale Stereognosefähigkeit beurteilt.

Ergebnisse: Die TA war bei Kindern mit OFD im Bereich von Lippe und Zunge signifikant schwächer als bei gesunden Kontrollpersonen und zeigte im Bereich der Finger einen entsprechenden Trend. Außerdem war die CDT bei Kindern mit OFD signifikant höher als bei gesunden Kontrollpersonen. Die übrigen Parameter trennten nicht zwischen Kindern mit und ohne OFD. Zwischen dem Schweregrad der OFD und den Werten der QST-Parameter zeigte sich keine Korrelation. Die orale Stereognosefähigkeit war sowohl bei Kindern mit OFD als auch bei gesunden Kontrollpersonen dieser Altersstufe eingeschränkt.

Schlussfolgerungen: Kinder mit OFD zeigten insbesondere im orofazialen Bereich Einschränkungen der mechanosensorischen Sensibilität. Die Bestimmung der TA im Bereich von Lippe und Zunge könnte zukünftig unterstützend bei der Diagnostik der OFD eingesetzt werden,

da sie gut zwischen Kindern mit und ohne OFD diskriminierte. Außerdem könnten die Ergebnisse den Einsatz, die Evaluation und die Entwicklung taktil-kinästhetischer Therapieansätze empirisch unterstützen.

Abstract (English)

Introduction: Orofacial dysfunctions (OFD) in childhood are movement and postural disorders in the face and neck area that can lead to severe chewing and swallowing disorders, tooth and jaw malformations and phonetic disorders. OFD have a high prevalence and can have serious consequences for the child's social and personal development. Pathognomonic symptoms and a uniform definition of OFD are still missing. Previous study results suggest that orofacial sensitivity is limited in OFD. Furthermore, therapeutic procedures with a tactile-kinesthetic focus appear more effective than those without. In the present work, a comprehensive quantitative study of the somatosensory system of affected children was carried out. The results are meant to contribute to the phenotyping and differentiation of OFD.

Methods: The somatosensory system was studied using Quantitative Sensory Testing (QST) in 29 children with OFD and 30 healthy controls aged 6 to 14 years. Six QST parameters were examined to evaluate the mechanosensory system: the tactile acuity (TA) in the area of the lip, tongue and fingers, the vibration detection threshold (VDT) at 10 Hz and 125 Hz in the area of the fingers and the mechanical detection threshold (MDT) at the back of the hand. Two QST parameters were determined at the forearm to evaluate the thermosensory system: the cold detection threshold (CDT) and the warm detection threshold (WDT). The severity of the present OFD and the oral stereognostic ability were assessed with the Berlin orofacial Screening (BoS).

Results: The TA was significantly weaker in children with OFD in the area of the lip and tongue than in healthy controls and showed a similar trend in the area of the fingers. Furthermore, the CDT was significantly higher in children with OFD than in healthy controls. The remaining parameters did not distinguish between children with and without OFD. There was no correlation between the severity of the OFD and the values of the QST parameters. Oral stereognostic ability was limited in children with OFD as well as in healthy controls of this age group.

Conclusion: Children with OFD showed limitations of mechanosensory sensitivity, especially in the orofacial area. The determination of TA in the area of the lip and tongue could be used in the future to assist in the diagnosis of the OFD, as it discriminated well between children with and without OFD. In addition, the results could empirically support the use, evaluation, and development of tactile-kinesthetic therapy approaches.

1 Einleitung

Orofaziale Dysfunktionen (OFD) bezeichnen Bewegungs- und Haltungsstörungen sowie anatomische Veränderungen des orofazialen Systems [1,2]. Diese können zu Schwierigkeiten beim Kauen und Schlucken führen und mit phonetischen Störungen (Artikulations- oder Lautbildungsstörungen) einhergehen [2–4]. Behandlungskonzepte, die nicht nur mundmotorische, sondern auch taktil-kinästhetische Übungen enthalten, erscheinen besonders effektiv [5–8]. Zusammenhänge zwischen Defiziten des somatosensorischem Systems und OFD wurden unter anderem bereits von Dahan [9,10] und Bigenzahn [1,11] nahegelegt, und sollen in dieser Arbeit untersucht werden. Einleitend wird zunächst eine Übersicht über die OFD, das somatosensorische System und die quantitative Untersuchung des somatosensorischen Systems gegeben.

1.1 Orofaziale Dysfunktionen (OFD)

OFD betreffen die Muskulatur und Struktur des orofazialen Systems [2]. Dies umfasst Zunge, Lippen, Wangen und Kiefer, aber auch Hals und Nacken [1,12]. Die physiologische Ausbildung des orofazialen Systems ist Grundlage für die regelrechte Entwicklung der Primär- und Sekundärfunktionen des orofazialen Bereiches [11]. Als Primärfunktionen werden Atmen, Saugen, Beißen, Kauen und Schlucken bezeichnet [11]. Zu den Sekundärfunktionen zählen Artikulation und Phonation [11]. Diese bilden die Grundlage für das Sprechen und die Sprache [13].

Morphologische und funktionelle Veränderungen des orofazialen Systems können zu Störungen des orofazialen Systems führen, welche unter dem Krankheitsbild der OFD zusammengefasst werden. Pathognomonische Symptome wurden bisher nicht formuliert, und die Ausprägung, Form und Ursache der Störungen können stark variieren [3]. OFD können daher als inhomogene Gruppe orofazialer Muskelfunktionsstörungen mit multiplen, teilweise nicht weiter spezifizierten Symptomen betrachtet werden. Teilweise haben OFD schwerwiegende Folgen für die physiologische, psychische und soziale Entwicklung des Menschen [14,15]. Sie werden auch als Myofunktionelle Störungen der Orofazialregion, Orofaziale Störungen oder Orofaziale Dyskinesien bezeichnet [3,16,17]. Im ICD-10 werden OFD unter der Ziffer F82.2 als umschriebene Entwicklungsstörungen der Mundmotorik aufgeführt.

1.1.1 Prävalenz

Die Angaben zur Prävalenz der OFD divergieren. Ursächlich hierfür ist unter anderem das bisherige Fehlen von pathognomonischen Symptomen sowie von einer einheitlichen Definition der OFD [18,19]. Außerdem gelten manche Symptome erst als pathologisch, wenn sie über ein bestimmtes Alter hinaus persistieren, wodurch eine einheitliche Definition zusätzlich erschwert wird. Beispiele hierfür sind das *Drooling* (Speichelaustritt aus dem Mund) [11,20] oder das viszerale Schluckmuster [21].

Stahl et al. [22] untersuchten 3041 Kinder auf das Vorliegen einer OFD. 62 Prozent der Kinder mit Milchgebiss und 81 Prozent der Kinder mit Wechselgebiss wiesen mindestens ein Symptom einer OFD (Symptome siehe unter Kapitel 1.1.3) auf. Bei fast jedem viertem Kind mit Milchgebiss und jedem dritten Kind mit Wechselgebiss lagen mehr als zwei Symptome vor. Dies entspricht in etwa den Angaben von Cavalcante-Leão et al. [20], in deren Untersuchung 88 Prozent von 531 gesunden Kindern mit Wechselgebiss mindestens ein Symptom zeigten. Seltener traten OFD jedoch bei Meilinger [23] auf, die eine Stichprobe von 102 Kindern untersuchte. 54 Prozent zeigten ein Symptom einer OFD, 20 Prozent gleichzeitig drei oder vier Symptome. Die Prävalenz von häufig mit OFD einhergehenden Sprachentwicklungsstörungen (SES) wird auf 2 bis 9 Prozent geschätzt [24,25]. Der Erkrankungsgipfel der OFD liegt vermutlich zwischen 8 und 10 Jahren [20].

1.1.2 Ätiopathogenese

Die Genese der OFD ist in der Regel multifaktoriell. Grundsätzlich können einerseits die Morphologie des orofazialen Systems und andererseits das Gleichgewicht der orofazialen Muskulatur die Funktionen des orofazialen Systems beeinflussen [16,21]. Morphologische Veränderungen, beispielsweise im Sinne von Zahnfehlstellungen, kongenitalen Kieferanomalien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten oder Ankylo- und Makroglossie, begünstigen das Entstehen von OFD [16,26]. Das muskuläre Gleichgewicht der orofazialen Muskulatur hängt von Tonus, Kraft, Koordination und Ausdauer dieser ab [18,27] und kann peripher beispielsweise durch Myopathien und zentral durch neurologische Erkrankungen gestört werden [1]. Neuromuskuläre und neurologische Veränderungen [18,28] sowie mögliche genetische Ursachen [29] bei OFD sind Gegenstand derzeitiger Forschung. Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit sind in diesem Zusammenhang somatosensorische Defizite [10,30].

In der Literatur werden zahlreiche Risikofaktoren, die zu OFD führen können, beschrieben. Ein häufiger Risikofaktor ist die Mundatmung, welche sowohl das muskuläre Gleichgewicht als auch

die Morphologie des orofazialen Bereiches beeinflussen kann [11]. Die Atmung durch den offenen Mund führt zu einer unphysiologischen Ruhelage der Zunge und kann den Schluckvorgang behindern [31]. Sie wird durch Einengung des physiologischen Luftstroms durch die Nase begünstigt, beispielsweise aufgrund von adenotonsillarer Hyperplasie, Septumdeviation, allergischer Rhinopathie, Asthma bronchiale oder chronisch rezidivierender Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich [11,12,16]. Orale Habits können ebenfalls zur Mundatmung führen oder aber die physiologische Entwicklung des Gebisses negativ beeinflussen [4,11]. Orale Habits sind beispielsweise Fingernägelkaugen, Daumenlutschen, Verwendung eines Schnullers, Bruxismus oder Zungenpressen [1,4]. Ungünstige Ernährungsformen im Säuglings- und Kindesalter sind weitere Risikofaktoren für OFD und können ein falsch erlerntes oder persistierendes viszerales Schluckmuster mit Zungenvorstoß bedingen. Hierzu zählen Stilldauer von weniger als sechs Monaten, Flaschenernährung mit zu großem Saugerloch oder überwiegender Verzehr weicher Kost nach der Nahrungsumstellung [1]. Stillen fördert Koordinationsfähigkeit und Kraft der orofazialen Muskulatur, die Aufnahme fester Nahrung nach dem sechsten Lebensmonat trainiert Beiß- und Kaubewegungen [16,31]. Außerdem gelten verschiedene neurologische, syndromale und hereditäre Erkrankungen als Risikofaktor für die Entstehung von OFD. Dazu zählen Hydrozephalus, infantile Zerebralparese, Hirnnervenparesen, periphere Paresen, Frühgeburtlichkeit, Traumata, Tumoren, (kindlicher) Apoplex, Galaktosämie, Down-Syndrom und Pierre-Robin-Syndrom [1,4,12,29,32]. Darüber hinaus können Myasthenia gravis, Multiple Sklerose und Parkinson-Syndrom zu erworbenen OFD bei Erwachsenen führen [11,19,26]. Erworbene OFD mit erkennbaren Ursachen können als „sekundäre OFD“ bezeichnet werden, im Gegensatz zu „primären OFD“ ohne erkennbare Ursache.

Abschließend ist anzumerken, dass verschiedene Ursachen und Risikofaktoren auch als Symptome der OFD gelten können und umgekehrt. Beispielsweise können morphologische Veränderungen im Sinne von Zahn- und Kieferfehlstellungen (offener Biss, Progenie, Kreuzbiss etc., siehe **Abbildung 1.1**) zwar einerseits eine OFD bedingen, andererseits können sie auch Folge verschiedener Symptome der OFD sein. Insbesondere Dysfunktionen der Zunge können Zahn- und Kieferfehlstellungen begünstigen [31]. Sowohl die Ruhelage der Zunge [33] als auch ihr Bewegungsmuster im Schluckvorgang [34] können durch permanente Krafteinwirkung Einfluss



Abbildung 1.1 Zahnfehlstellung bei OFD, mit freundlicher Genehmigung von Dörte Pollex.

auf die Formation von Zähnen und Kiefer haben. Daneben stellen auch Dysfunktionen der Lippen, orale Habits und Mundatmung Risikofaktoren für die Entwicklung von Zahn- und Kieferfehlstellungen dar [21]. Inwieweit sich Ursachen und Symptome wechselseitig beeinflussen, bleibt dabei häufig unklar [7].

1.1.3 Symptome und Komplikationen

Ein schwerwiegendes Symptom der OFD stellen phonetische Störungen durch Einschränkungen von Tonus, Kraft und/oder Koordination der orofazialen Muskulatur dar [4,16,26]. Phonetische Störungen betreffen zunächst nur die Produktion von Lauten [13,35]. Phonetische Fähigkeiten sind jedoch Grundlage für die Ausbildung eines phonologischen Regelsystems [13], da Laute nur regelhaft angewendet werden können, wenn das dem jeweiligen Entwicklungsstand entsprechende Lautinventar vorhanden ist. Phonetische Störungen bei OFD können also die gesamte phonetisch-phonologische Ebene betreffen. Diese im Rahmen von OFD auftretenden Störungen treten häufig auch im Rahmen von SES auf [13]. In Untersuchungen mit 1500 Kindern mit SES zeigten 42 Prozent der Kinder orofaziale myofunktionelle Entwicklungsstörungen [36]. SES können neben der phonetisch-phonologischen Ebene auch alle weiteren linguistischen Ebenen (lexikalisch-semantisch, morphologisch-syntaktisch, pragmatisch) betreffen [37]. Das Ineinandergreifen von phonetischen und phonologischen Störungen sowie die Überschneidung von OFD und SES erschweren oft eine klare Differenzierung der Krankheitsbilder. Neben verbalen Kommunikationsstörungen in Form phonetisch-phonologischer Störungen oder SES können bei OFD auch nonverbale Kommunikationsstörungen vorliegen, da die Mimik im Rahmen von OFD eingeschränkt sein kann [31]. Beides kann negative Folgen für die soziale Integration, die geistige Entwicklung und die persönliche Entfaltung des Individuums haben [14,15,38].

Ein weiteres klinisches Zeichen der OFD ist der *Tongue Thrust*, welcher im Deutschen als Zungenvorstoß, Zungenstoß gegen die Zähne, Zungenpressen oder Zungenprotrusion bezeichnet wird [11,12]. Der *Tongue Thrust* bezeichnet das Pressen der Zunge beim Schlucken und Sprechen nach anterior oder lateral gegen oder zwischen die Zahnreihen [11,12]. Dies kann sich durch Impressionen an den Zungenrändern äußern aber auch zu Zahnfehlstellungen wie einem offenen Biss führen ([11,39,40], siehe **Abbildungen 1.2–1.4**).



Abbildung 1.2 Darstellung mit Lippenhaltern: *Tongue Thrust* bei frontal offenem Biss, mit freundlicher Genehmigung von Dörte Pollex.

Ursächlich für den *Tongue Thrust* kann ein fehlender Lippenschluss sein, der beim Schlucken normalerweise die Abdichtung des Lippenspaltes durch die Zunge hervorruft [31]. Der fehlende Lippenschluss kann noch weitere Symptome der OFD bedingen. Er kann zu einer unphysiologischen Zungenruhelage führen [11] sowie zur Inaktivität und Atrophie des kranialen oder kaudalen Teil des M. orbicularis oris, wodurch die Oberlippe verkürzt bzw. die Unterlippe nach außen gerollt erscheint ([31], siehe **Abbildung 1.5**). Dies wiederum kann zu Speichelansammlungen im Bereich der Mundwinkel und Unterlippe führen sowie zu Sialorrhoe und *Drooling* [11]. Dadurch werden periorale Ekzeme sowie Schwellungen und Mundwinkelrhagaden begünstigt [11]. Der fehlende Lippenschluss, bedingt durch eine adenotonsillare Hypertrophie, geht häufig mit der Facies adenoidea einher, welche sich durch hypotone Gesichtszüge auszeichnet [16]. Weiteres Symptom eines Muskelungleichgewichts im orofazialen Bereich ist die Überaktivität des M. mentalis, welche zu Kau- und Beißstörungen führen kann und sich durch die „Nadelkissenform“ der Kinnhaut äußert ([16], siehe **Abbildung 1.6**). Kau- und Beißstörungen treten beispielsweise in Form von verminderten Rotationsbewegungen und verstärkten Beißbewegungen auf, was zu einem „nussknackerartigen“ Bewegungsmuster führt [31]. Neben den genannten Symptomen im orofazialen Bereich werden außerdem verschiedene Begleiterscheinungen beschrieben, die den gesamten Körper betreffen können. Hierzu zählen Auffälligkeiten der Fein- und Grobmotorik, der Haltung, der Wahrnehmung, des Gleichgewichts und der Konzentration [4,7,16,40]. Besonders häufig gehen OFD mit einem verminderten Gesamtkörpertonus



Abbildung 1.3 Darstellung mit Lippenhaltern: Teile des Bolus werden bei offenem Biss und *Tongue Thrust* in den Mundvorhof geschoben, mit freundlicher Genehmigung von Dörte Pollex.



Abbildung 1.4 Impressionen an den Zungenrändern, mit freundlicher Genehmigung von Dörte Pollex.



Abbildung 1.5 Verkürzte Oberlippe und nach unten gerollte Unterlippe, mit freundlicher Genehmigung von Dörte Pollex.

einher [7]. Die beschriebenen Symptome können teilweise lebenslang persistieren, langwierige Therapien mit sich bringen und hohe Kosten für das Gesundheitssystem nach sich ziehen [41]. Die frühe Diagnostik und Therapie der OFD ist daher von großer Bedeutung für das Individuum und die Gesellschaft.



Abbildung 1.6 „Nadelkissenkinn“, fehler Lippenschluss, hypotone Gesichtszüge, mit freundlicher Genehmigung von Dörte Pollex.

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik der OFD ist anspruchsvoll. Einerseits weisen die Symptome der OFD sowohl in ihrer Form als auch in ihrer Ausprägung hohe Heterogenität auf, andererseits fehlen pathognomonische Symptome. Die hohe Heterogenität der Symptome äußert sich unter anderem darin, dass zahlreiche medizinische Berufsgruppen in der Diagnostik und Therapie der OFD involviert sind. Dazu zählen Logopäd_innen, Sprachheilpädagog_innen, Physiotherapeut_innen sowie Ärzt_innen für Phoniatrie, Pädaudiologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Zahnheilkunde, Kieferorthopädie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Neurologie und/oder Pädiatrie [11,16,17]. Die verschiedenen Berufsgruppen setzen dabei unterschiedliche diagnostische Schwerpunkte und Therapieziele. Bisher existieren im deutschsprachigen Raum wenige standardisierte, jedoch nicht umfangreich validierte Diagnoseverfahren [3,16,31]. Dies erschwert neben der Diagnose zum einen den Vergleich der Befunde im Rahmen der meist notwendigen interdisziplinären diagnostischen und therapeutischen Zusammenarbeit, zum anderen den Vergleich von Forschungsergebnissen. Dass es eines standardisierten, reliablen und validierten Diagnoseverfahrens bedarf, wurde bereits mehrfach betont [42,43]. Im englischsprachigen Raum existieren zwei validierte Diagnoseverfahren [19,44]. Im deutschsprachigen Raum entwickelten Pollex-Fischer und Rohrbach [3] mit dem Berliner orofazialen Screening (BoS) ein standardisiertes Diagnoseverfahren, dessen Intra- und Interrater-Reliabilität 2017 in Bezug auf die Untersuchung der Lippen- und Zungenmotorik als gut bis sehr gut beurteilt wurde (Cohens-Kappa 0,68 – 0,97) [3]. Dieses Diagnoseverfahren wurde in der vorliegenden Studie angewandt. Die Diagnose OFD wurde gestellt, wenn neben Kau- und/oder Schluckstörungen sowie Einschränkungen der Lippen- und Zungenmotorik bei definierten Zielbewegungen eine phonetische Störung oder Sprachentwicklungsstörung vorlag [3].

1.1.5 Childhood Apraxia of Speech

OFD können unterschiedlich stark ausgeprägt sein und mehrere Bereiche betreffen. Verschiedene motorische Störungen der orofazialen Region bilden aufgrund ihrer Symptome eine Schnittmenge mit OFD und können als Subentitäten in der inhomogenen Gruppe der OFD betrachtet werden. Eine mögliche Subentität der primären OFD stellt die orofaziale Dyspraxie im Kindesalter dar [3], welche üblicherweise mit besonders ausgeprägten phonetischen Störungen einhergeht [29,45]. Die Bezeichnung und die Klassifikation der orofazialen Dyspraxie sind uneinheitlich [45], unter anderem, da bisher kein Konsens bezüglich diagnostischer Kriterien gefunden wurde [43]. Synonym werden unter anderem die Begriffe verbale Entwicklungsdyspraxie, Sprechapraxie [45] sowie *Childhood Apraxia of Speech* (CAS) gebraucht [43]. Im Folgenden wird der Begriff CAS verwendet. Abzugrenzen davon ist die buccofaziale Apraxie. Diese äußert sich zwar durch Störungen insbesondere bei Imitation orofazialer Bewegungsmuster, geht jedoch nicht primär mit phonetischen Störungen einher [46].

CAS fallen häufig durch den Schweregrad und die lange Therapiedauer bis hin zur Therapieresistenz einer phonetischen Störungen auf [45]. Nach der *American Speech-Language-Hearing Association* definieren sich CAS durch eingeschränkte Präzision und Kontinuität von Artikulationsbewegungen [43]. Diese Störungen betreffen in der Regel sowohl die Sprechmotorik als auch die allgemeine orofaziale Motorik [47,48]. Sie zeichnen sich unter anderem durch Perseverationen, Suchbewegungen, Lautsubstitutionen, monotones [45] und inkonsistentes Sprechen [49] sowie eingeschränkte orale Diadochokinese [45,50] aus. Schwerwiegende Formen können den Einsatz von Kommunikationshilfen (z.B. elektronische Sprechhilfe, Talker) erfordern [29]. Die Ausführung unwillkürlicher Bewegungen ist meist unauffällig [45]. Störungen der räumlich-zeitlichen Programmierung willkürlicher orofazialer Bewegungen werden als Kerndefizite von CAS angesehen [45]. Ob daneben auch eine Störung der Sprachwahrnehmung vorliegt, wird kontrovers diskutiert und ist Gegenstand derzeitiger Forschung [51].

1.1.6 Therapie

Ziel der Therapie der OFD ist die Regulation der vorliegenden Symptome, um eine physiologische Kau-, Schluck- und Sprachentwicklung zu ermöglichen [16,17]. Außerdem soll durch die Therapie der OFD Zahn- und Kieferfehlstellungen vorgebeugt werden oder die Behandlung bereits bestehender Fehlstellungen unterstützt werden [52].

Das weite Spektrum möglicher Ursachen und Symptome einer OFD sowie die unterschiedlich starke Ausprägung dieser trägt auch zur Heterogenität und Komplexität der Therapie der OFD bei. Die Anwendung eines alleinstehenden Therapiemodelles kann kaum allen Symptomen der OFD gerecht werden [7]. Nicht zuletzt aus diesem Grund existiert keine einheitliche Behandlungsleitlinie der OFD [12]. Ruben und Wittich [7] empfehlen die Kombination verschiedener Therapiekonzepte. Sie entwickelten auf Grundlage einer Expertenbefragung und Literaturrecherche mehrere Therapiekonzeptbausteine, die je nach Symptomatik ausgewählt und kombiniert werden können. Dies soll eine möglichst effektive, patientenorientierte und individuelle Therapie ermöglichen. Die Therapiekonzeptbausteine beruhen auf den Therapiekonzepten, die nach Ruben und Wittich [7] derzeit am häufigsten Verwendung finden: Myofunktionelle Therapie nach Kittel, Neurofunktionelle Reorganisation nach Padovan, Heidelberger Gruppenkonzept für myofunktionelle Störungen, Orofaziale Regulationstherapie nach Castillo Morales und Sensorische Integration. Der Therapiekonzeptbaustein „Wahrnehmung“ bezieht verschiedene Modalitäten des Tastsinns ein und ist in allen genannten Therapien enthalten. Er soll unter anderem die taktile, vibratorische und propriozeptive Wahrnehmung sowie die orale Stereognosefähigkeit verbessern. Orale Stereognose bezeichnet den Prozess des Erkennens von Formen und Objekten, der neben der oralen Sensibilität auch von höheren Funktionen des zentralen Nervensystems abhängig ist [10,30,53]. Insbesondere das Heidelberger Gruppenkonzept für myofunktionelle Störungen und die Sensorische Integration legen im Bereich „Wahrnehmung“ Schwerpunkte [7]. Eine Evaluation der Wirksamkeit der einzelnen Therapiekonzepte erfolgte bisher jedoch nicht [7].

Nach Dale und Hayden [5] enthalten mittlerweile fast alle im englischsprachigen Raum gängigen Therapiekonzepte für CAS taktil-kinästhetische Therapieansätze, so wie beispielsweise deren Therapiekonzept *Prompts for restructuring oral muscular phonetic Targets* (PROMPT) oder das Therapiekonzept *Dynamic temporal and tactile Cueing* nach Strand [8]. PROMPT stellt ein weitverbreitetes Therapiekonzept bei sprechmotorischen Störungen dar und ist im deutschsprachigen Raum auch unter dem Begriff TAKTKIN bekannt [54,55]. Dale und Hayden zeigten, dass PROMPT effektiver ist, wenn taktil-kinästhetische Ansätze enthalten sind [5]. Aktuelle Theorien der Sprachentwicklung unterstützen den Einsatz taktil-kinästhetischer Therapieansätze, so das Modell *Directions into Velocities of Articulators* (DIVA) [56,57]. Koordinierte Bewegungen der Artikulationsorgane beruhen nach diesem Modell auf Ausbildung und Modifikation neuronaler Netzwerke, welche wiederum auf somatosensorisches und auditives Feedback angewiesen sind (Weiteres siehe Kapitel 4.3.1).

Mögliche Zusammenhänge zwischen dem somatosensorischen System und der OFD bzw. CAS wurden in der vorliegenden Arbeit mithilfe der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) untersucht. Bevor diesbezüglich der aktuelle Stand der Forschung beleuchtet wird, soll zunächst auf das somatosensorische System und die QST eingegangen werden.

1.2 Somatosensorisches System

Die Aufnahme und Verarbeitung von Sinnesreizen durch Haut, Bewegungsapparat und innere Organe wird unter dem Begriff der Somatosensorik zusammengefasst [58]. Im Folgenden wird ein Überblick über die für die vorliegende Arbeit relevanten Aspekte des somatosensorischen Systems gegeben.

Die exterozeptiven Anteile der Somatosensorik, das heißt die Mechanozeption, die Thermozeption und die Nozizeption, werden auch als Oberflächen- oder Hautsensibilität bezeichnet [59]. Diese wurden mit Ausnahme der Nozizeption in der vorliegenden Studie mithilfe der QST untersucht. Die Oberflächensensibilität wird durch Mechano-, Thermo- und Nozirezeptoren vermittelt, welche primäre Sinneszellen darstellen [58]. Die peripheren Fortsätze dieser sind freie oder korpuskulare Nervenendigungen [60]. Freie Nervenendigungen stammen von langsam leitenden unmyelinisierten C-Fasern oder schwach myelinisierten A δ -Fasern und übertragen Temperatur-, Schmerz- oder Juckempfindungen sowie bestimmte mechanische Reize [61]. Korpuskuläre Endigungen werden von schnell-leitenden A β -Nervenfasern gebildet und sind von Kollagenfasern und Schwann-Zellen umhüllt [59,60]. Sie reagieren niederschwellig auf physikalische Deformation und vermitteln Submodalitäten der Mechanozeption: Berührung, Druck, Vibration und Spannung [59].

1.2.1 Mechanorezeptoren

Anhand der Morphologie der korpuskulären Endigungen werden folgende Mechanorezeptoren unterschieden: Merkel-Zell-Rezeptoren, Ruffini-, Meißner- und Pacini-Körperchen [60]. Mechanorezeptoren können außerdem anhand ihres Adaptionverhalten und ihres rezeptiven Feldes unterteilt werden [58]. Das Adaptionverhalten unterscheidet langsam adaptierende (*slowly adapting*) SAI- und SAII-Afferenzen sowie schnell adaptierende (*rapidly adapting*) RAI- und PC-Afferenzen [62]. Typ-I-Afferenzen haben kleine rezeptive Felder, Typ-II-Afferenzen große rezeptive Felder [62]. Merkel-Zell-Rezeptoren werden durch SAI-Afferenzen innerviert und bestimmen das räumliche Auflösungsvermögen [syn.: räumliche Tastschärfe (*Tactile Acuity*, TA)]

der Haut [60,63]. Sie sind für die Form- und Texturwahrnehmung verantwortlich und reagieren auf Dehnung der Haut, beispielsweise durch Muskelkontraktion und -extension [64,65]. Ruffini-Körperchen werden vermutlich von SAI-Afferenzen innerviert und sind weniger zahlreich als SAI- und RAI-Afferenzen [65]. Sie reagieren ebenso wie SAI-Afferenzen auf Dehnung der Haut, jedoch zwei- bis viermal stärker als diese [66]. Aufgrund der dadurch möglichen Bewegungs- und Stellungswahrnehmung könnten diese Afferenzen propriozeptive Funktionen erfüllen [67–69]. Meißner-Körperchen werden von RAI-Afferenzen innerviert und nehmen vermutlich niederfrequente Vibration im Bereich von 40 bis 60 Hz wahr [64,70]. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität für Bewegungen auf der Haut sind sie für die Griffkontrolle (*Slip and Grip*) verantwortlich [71]. In der behaarten Haut erfüllen Haarfollikelrezeptoren die Funktionen der Meißner-Körperchen [72,73]. Pacini-Körperchen werden von PC-Afferenzen innerviert, welche besonders schnell adaptieren [64,72]. Sie sind extrem sensitiv für hochfrequente Vibrationen und nehmen beispielsweise Vibrationen bei 200 Hz ab einer Hautbewegung von nur 10 nm wahr [74,75]. PC-Afferenzen wurden im Gegensatz zu SAI-, SAII, RAI- und Haarfollikelafferenzen bisher nicht in der Haut des orofazialen Bereiches nachgewiesen [76,77]. Wahrnehmungen, die durch Merkel-, Meißner- oder Pacini-Körperchen vermittelt werden, wurden in der vorliegenden Arbeit mithilfe mehrerer mechanosensorischer Subtests der QST untersucht.

1.2.2 Thermorezeptoren

Die Wahrnehmung von Wärme wird durch C-Fasern vermittelt [78,79]. Für die Kältewahrnehmung sind nach neueren Untersuchungen sowohl A δ -Fasern als auch polymodale C-Fasern verantwortlich [80]. Bei Kältewahrnehmung nimmt die Aktivität der Wärmerezeptoren ab, während die der Kälterezeptoren zunimmt [59]. Dies gilt auch umgekehrt. Im psychophysiologischen Indifferenzbereich werden weder Kälte noch Wärme bewusst wahrgenommen, sondern nur schnelle Veränderungen der Hauttemperatur [81]. Die Wahrnehmung dieser Veränderungen wurde in der vorliegenden Arbeit mithilfe thermosensorischer Subtests der QST untersucht.

1.2.3 Zentrale Verarbeitung somatosensorischer Afferenzen

Die Erregungsleitung mechanosensorischer Afferenzen über den kontralateralen Thalamus zum primären und sekundären sensorischen Kortex erfolgt im lemniskalen System, die der thermosensorischen Afferenzen im spinothalamischen System [58]. Die zentrale Repräsentation verschiedener Körperpartien im sensorischen Homunculus ist plastisch, sie hängt von

Innervationsdichte und Nutzung der entsprechenden Bereiche ab [58,82,83]. Sowohl peripheres als auch zentrales Nervensystem wurden dabei bislang für streng somatotop gegliedert gehalten [61]. Neurowissenschaftliche Forschungsergebnisse der letzten Jahre sprechen jedoch dafür, dass sowohl das Modell des sensorischen als auch das des motorischen Homunculus eine zu starke Vereinfachung der neuronalen Ordnung darstellt [84]. Die interindividuellen Unterschiede sowie die Überlappungen innerhalb und zwischen sensorischen und motorischen Bereichen sind vermutlich größer als bisher angenommen [84]. Dies trifft insbesondere auf die somatosensorische und motorische Repräsentation der Artikulationsorgane zu [84]. Auch hier wird die enge Interaktion zwischen Steuerung der orofazialen Muskulatur und Verarbeitung somatosensorischer Reize deutlich. Es folgt nun eine Einführung in die in der vorliegenden Arbeit angewandte Methodik, mit welcher diese Interaktion bei Kindern mit OFD untersucht wurde.

1.2.4 Quantitative sensorische Testung

Die QST kann die Funktion des somatosensorischen Systems umfassend und akkurat beurteilen [85,86]. Sie untersucht die psychische Wahrnehmung eines physikalischen Reizes und wird daher als psychophysikalisches Testverfahren bezeichnet [87].

Die QST der vorliegenden Arbeit basierte auf zwei verschiedenen psychophysikalischen Testmethoden: der Grenzwertmethode (*Method of Limits*) und dem Staircase-Verfahren (*Method of Levels oder Up/Down Method*). Bei der Grenzwertmethode wird die Intensitätsveränderung eines Stimulus gemessen, die benötigt wird, um einen gleichmäßig ansteigenden oder abfallenden Stimulus wahrzunehmen [87]. Die Messergebnisse sind abhängig von der Geschwindigkeit der Stimulusänderung sowie von der Zeit, die die somatosensorische Verarbeitung des Reizes und die Ausführung der Antwort benötigen [87,88]. Diese Methode ist also von der Reaktionszeit des Individuums abhängig und damit von dessen Konzentrationsfähigkeit, Kooperationsbereitschaft und Motivation [88,89]. Beim Staircase-Verfahren soll das untersuchte Individuum angeben, ob ein Stimulus mit einer bestimmten Intensität wahrgenommen wurde oder nicht [90,91]. Diese Methode ist unabhängig von der Reaktionszeit, kann jedoch die Gesamtdauer der Untersuchung verlängern [87,92].

Das somatosensorische System kann auch durch weniger subjektive und teilweise schneller durchführbare Methoden wie elektrophysiologische oder bildgebende Verfahren untersucht werden. Diese Methoden können jedoch nur die Funktion großkalibriger sensorischer Nervenfasern beurteilen und sind teilweise invasiv [93]. Die QST ermöglicht im Gegensatz dazu

die nichtinvasive Untersuchung sowohl groß- als auch kleinkalibriger sensorischer Nervenfasern [93]. Mithilfe der QST können zudem nicht nur Hypästhesien, sondern auch Hyperästhesien diagnostiziert werden [85]. Allerdings kann die Lokalisation der Ursache einer möglichen Störung des somatosensorischen Systems nicht alleine durch QST erfolgen [92,94]. Eine Störung kann peripher am Ort der Reizapplikation vorliegen sowie auch im Erregungsleitungssystem oder am Ort der zentralen Verarbeitung des Reizes [94,95]. QST-Ergebnisse müssen daher stets im klinischen Kontext betrachtet werden.

Die QST wird unter anderem eingesetzt, um Schmerzsyndrome oder diabetische, toxische oder urämische Neuropathien zu untersuchen [92]. Neben Diagnostik und Therapiemonitoring wird die QST auch zunehmend im Rahmen von Forschungsarbeiten eingesetzt [96]. Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelte hierfür ein standardisiertes QST-Protokoll [86]. In der vorliegenden Studie wurde das somatosensorische System anhand des QST-Protokolls von Moshourab et al. [97,98] des Max-Delbrück-Zentrums untersucht, welches eine Modifikation des Protokolls von Frenzel et al. [99] ist. Die QST-Studien des Max-Delbrück-Zentrums haben zum Ziel, die genetischen Grundlagen des somatosensorischen Systems zu erforschen, beispielsweise Gene, die gleichzeitig verschiedene mechanosensorische Sinne beeinflussen. So beeinflusst nach Forschungsergebnissen von Frenzel et al. [99] beispielsweise das Gen *USH2A* sowohl den Tast- als auch den Hörsinn. Für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit war der mechanosensorische Schwerpunkt des QST-Protokolls von besonderem Interesse. Das Protokoll wurde um die Untersuchung des räumlichen Auflösungsvermögens im orofazialen Bereiches erweitert. Von der Untersuchung der nozizeptiven Wahrnehmung der Kinder wurde aus ethischen Gründen abgesehen.

1.3 Hinleitung zur Fragestellung und Hypothesen

Das räumliche Auflösungsvermögen und die somatosensorische Innervation des orofazialen Bereiches sind ausgesprochen hoch [64,100]. Die Zunge kann als eine Art Lupe betrachtet werden, die unterschiedlichste Reize ertasten und in höchster Auflösung weiterleiten kann. Außerdem ist der orofaziale Bereich in der Lage, komplexe, exakt koordinierte Bewegungen durchzuführen, welche Grundlage elementarer Funktionen wie Kauen, Schlucken oder Sprechen sind [101]. Die Abhängigkeit der exakten Koordination der orofazialen Muskulatur von somatosensorischem Feedback haben bereits alle erfahren, die sich nach einem zahnärztlichen Eingriff, der unter Lokalanästhesie durchgeführt wurde, beim Kauen versehentlich auf Lippe oder Wange gebissen

haben oder beim Trinken Schwierigkeiten hatten, die Lippenspalte abzudichten. Auch der Schluckvorgang hängt vom somatosensorischen Feedback ab [102]. Eine eingeschränkte Sensitivität der Mechanorezeptoren des orofazialen Bereiches wird als Risikofaktor für eine Dysphagie beschrieben [100,103,104]. Die starke Abhängigkeit des Sprechens vom somatosensorischen Feedback wird unter anderem im computersimulierten neuronalen Netzwerkmodell DIVA postuliert [57]. Gracco und Abbs [105] untersuchten den Einfluss mechanosensorischer Stimulation der Unterlippe auf die Ausführung von Artikulationsbewegungen. Kleinste Manipulationen konnten in EMG-Aufzeichnungen differenziert werden und beeinflussten die Kinematik der Artikulationsbewegungen. Untersuchungen von Shen et al. [106] zeigen außerdem, dass auditorische Afferenzen während des Sprechens durch gleichzeitige taktile Stimulation der Lippen verstärkt werden. Somit könnten taktile Afferenzen einerseits direkten Einfluss auf die Programmierung orofazialer Bewegungen und andererseits indirekten Einfluss auf Artikulationsbewegungen durch Verstärkung des auditorischen Feedbacks haben. Es wurde bereits mehrfach angenommen, dass die somatosensorische Wahrnehmung bei OFD [1,30], CAS [48,107] und SES [35,108] eingeschränkt sein könnte und ein Kerndefizit dieser darstellt. Dahan [9,10] sowie Dahan et al. [30] stellten fest, dass die orale Stereognosefähigkeit bei Kindern mit OFD vermindert ist. Die Untersuchung und Beurteilung der orofazialen Somatosensorik bei OFD erfolgte im Rahmen wissenschaftlicher Studien neben der Untersuchung der oralen Stereognosefähigkeit bisher beispielsweise mithilfe eines von Dahan [9] entwickelten elektrischen Tastmessers oder mit an Experten gerichteten Fragebögen [7]. Auch wurden bei CAS diesbezüglich Fragebögen, die an Eltern gerichtet waren, ausgewertet [47] sowie retrospektive Studien auf Grundlage von Patientenakten [107] durchgeführt, die Auffälligkeiten bei der Verarbeitung somatosensorischer Reize nahelegten. Bei Kindergartenkindern mit komplexen Aussprachestörungen wurden auf Grundlage von Elternfragebögen einerseits Defizite der Kinästhesie und andererseits eine taktile Hypersensibilität beobachtet [109]. Debuschewitz et al. [109] zufolge könnte diese Hypersensibilität zur Vermeidung taktiler Reize führen, wodurch das Sammeln somatosensorischer Erfahrungen eingeschränkt wäre, was wiederum Störungen der Feinmotorik nach sich ziehen könne. Kiese-Himmel und Schiebusch-Reiter [110] stellten außerdem bei Kindern mit SES fest, dass diese bei der Untersuchung der Graphästhesie im Bereich der Hand sowie bei der Stereognosefähigkeit der Hand Defizite aufwiesen. Eine breite quantitative Untersuchung des somatosensorischen Systems von Kindern mit OFD erfolgte bisher nicht. In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals mittels QST umfassende somatosensorische Profile von Kindern mit OFD erstellt. Da neben der orofazialen Symptomatik häufig auch von externen Begleiterscheinungen

wie vermindertem Gesamtkörpertonus oder Störungen der Feinmotorik berichtet wird, soll hierbei auch die periphere somatosensorische Innervation exemplarisch im Bereich von Hand und Unterarm beurteilt werden. Die gewonnenen Ergebnisse könnten einen Beitrag zum Verständnis der Ätiopathogenese von OFD liefern und eine empirische Grundlage für taktil-kinästhetische Therapiekonzepte darstellen. Die Untersuchung des orofazialen räumlichen Auflösungsvermögens könnte zudem die Bedeutung kutaner Mechanorezeptoren für die orofaziale Propriozeption weiter differenzieren. Da in diesem Areal keine klassischen Propriozeptoren vorliegen, sind die grundlegenden Mechanismen der orofazialen Propriozeption noch immer Gegenstand der Forschung. Außerdem sollen die gewonnenen Ergebnisse einen Beitrag zur Phänotypisierung der heterogenen Gruppe betroffener Kinder mit OFD leisten. Aufgrund des Mangels pathognomonischer Symptome und uneinheitlicher diagnostischer Kriterien besteht auch in diesem Bereich noch besonderer Forschungsbedarf.

In der vorliegenden Studie wurden somatosensorische Profile von 29 Kindern mit OFD und 30 gesunden Kontrollpersonen erstellt. Hierfür wurden QST durchgeführt, die Mechanozeption und Thermozeption beurteilen. Angenommen wurde, dass das somatosensorische System von Kindern mit OFD Defizite aufweist, so dass folgende Haupt- und Nebenhypothesen aufgestellt wurden.

1. Haupthypothese 1: Individuen mit OFD erzielen reduzierte Ergebnisse in der mechanosensorischen QST im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Die mechanosensorische QST dient der Beurteilung der Mechanozeption. Es wurden folgende Subtests der mechanosensorischen QST durchgeführt: Bestimmung der räumlichen Tastschärfe (TA) der Lippe, der Zunge und der Finger, Bestimmung der Vibrationsdetektionsschwelle (*Vibration Detection Threshold*, VDT) bei 10 Hz und bei 125 Hz sowie die Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle (*Mechanical Detection Threshold*, MDT). Dadurch gliedert sich Hypothese 1 in sechs Teile auf:

Hypothese 1.1 (H1.1): TA Lippe ist bei Individuen mit OFD schwächer als bei Kontrollpersonen.

Hypothese 1.2 (H1.2): TA Zunge ist bei Individuen mit OFD schwächer als bei Kontrollpersonen.

Hypothese 1.3 (H1.3): TA Finger ist bei Individuen mit OFD schwächer als bei Kontrollpersonen.

Hypothese 1.4 (H1.4): Individuen mit OFD haben höhere VDT 10 Hz als Kontrollpersonen.

Hypothese 1.5 (H1.5): Individuen mit OFD haben höhere VDT 125 Hz als Kontrollpersonen.

Hypothese 1.6 (H1.6): Individuen mit OFD haben höhere MDT als Kontrollpersonen.

2. Haupthypothese 2: Individuen mit OFD erzielen reduzierte Ergebnisse in der thermosensorischen QST im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Die thermosensorische QST dient der Beurteilung der Thermozeption. Bestimmt wurden die Kälteerkennungsschwelle (*Cold Detection Threshold*, CDT) und die Wärmedetektionsschwelle (*Warm Detection Threshold*, WDT). Dadurch gliedert sich die Hypothese 2 in zwei Teile auf:

Hypothese 2.1 (H2.1): Individuen mit OFD haben höhere CDT als Kontrollpersonen.

Hypothese 2.2 (H2.2): Individuen mit OFD haben höhere WDT als Kontrollpersonen.

3. Nebenhypothesen

Nebenhypothese 1 (NH1): Je stärker die Ausprägung der OFD ist, desto geringer ist die Performance in der mechano- und thermosensorischen QST. Die Ausprägung der OFD wird in Form des OFD-Scores quantifiziert.

Nebenhypothese 2 (NH2): Die Fähigkeit der oralen Stereognose ist bei Individuen mit OFD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reduziert.

2 Material und Methodik

Alle durchgeführten Untersuchungen und Experimente wurden unter der Ethikkommissions-Antragsnummer EA 2/044/14 von der Ethik-Kommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Jedes zu untersuchende Individuum sowie dessen Erziehungsberechtigte_r unterzeichneten nach ausführlicher mündlicher Aufklärung und Einweisung in den gesamten Ablauf der Untersuchungen eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie. Die Verarbeitung aller personenbezogenen Daten erfolgte anonymisiert.

2.1 Studienkollektiv

Kontrollgruppe

Einschlusskriterien für die Individuen der Kontrollgruppe war ein Alter zwischen 6 und 14 Jahren sowie eine altersgerechte Sprachentwicklung und unauffällige orofaziale Funktionen (überprüft mithilfe des Berliner orofazialen Screenings (BoS, [3])). Ausschlusskriterien für die Individuen der Kontrollgruppe waren eine Hörstörung mit einem Hörverlust von über 20 dB HL (*Hearing Level*), neurologische Erkrankungen (z.B. Krampfanfälle, Muskeldystrophie, Zerebralparese), psychiatrische Erkrankungen (z.B. Autismus, Mutismus, kindliche Schizophrenie), sozio-emotionale Beeinträchtigungen (z.B. offensichtliche Misshandlung, Vernachlässigung), die fehlende Einwilligung zur Studienteilnahme oder ein anhaltender Konzentrationsmangel während der Untersuchungen.

OFD-Gruppe

Einschlusskriterien für die Individuen der OFD-Gruppe waren ein Alter zwischen 6 und 14 Jahren und das Vorliegen einer OFD. Ausschlusskriterien für die Individuen der OFD-Gruppe waren bekannte sekundäre Ursachen der OFD, ein nonverbaler IQ unter 85 (siehe unten), eine beiderseitige Schwerhörigkeit mit beiderseitigem Hörverlust von über 20 dB HL, transitorisch evozierte otoakustische Emissionen mit einer Reproduzierbarkeit von unter 60 Prozent beiderseits, ein beiderseits flaches Tympanogramm oder mindestens vier Mittelohrentzündungen im vergangenen Jahr. Zum Ausschluss führten außerdem neurologische Erkrankungen (siehe oben), psychiatrische Erkrankungen (siehe oben), sozio-emotionale Beeinträchtigungen (siehe oben), die fehlende Einwilligung zur Studienteilnahme oder ein anhaltender Konzentrationsmangel während der Untersuchungen.

2.2 Untersuchung von Ein- und Ausschlusskriterien

Hörtest

Zum Ausschluss einer beiderseitigen Schwerhörigkeit wurde mittels Tonaudiometrie (mit AURITEC AT 1000, Auritec Medizindiagnostische Systeme GmbH, Hamburg, Deutschland) der Hörverlust für Töne der Frequenzen 250, 500, 1000, 2000 und 4000 Hz bestimmt und daraus der mittlere Hörverlust berechnet. Außerdem wurden transitorisch evozierte otoakustische Emissionen gemessen (mit GSI 38 Auto Tympanometer, Grason-Stadler, Inc., Milford, New Hampshire, USA) und ein Tympanogramm zur Beurteilung der Mittelohrbelüftung erstellt (mit AURITEC AT 1000-Tymp, Auritec Medizindiagnostische Systeme GmbH, Hamburg, Deutschland).

Entwicklungsdiagnostik mit *Coloured Progressive Matrices*

Mit den *Coloured Progressive Matrices* nach Raven (CPM, [111]) wurden die kognitiven Leistungen der Individuen der OFD- und Kontrollgruppe beurteilt. Es handelt sich um einen figuralen Matrizen-Test, bei dem fehlende Musterteile identifiziert werden müssen. Die CPM umfassen 36 Matrizen unterschiedlichen Schweregrades und stellen ein schnelles und sprachfreies Testverfahren dar. Die zuletzt 1956 überarbeitete Version der CPM findet weitverbreitete Anwendung im Rahmen von Forschungsarbeiten und in der psychologischen Diagnostik ([112] nach [113]).

Diagnostik der OFD

Gesunde Studienteilnehmer_innen für die Kontrollgruppe wurden über Aushänge in Kinderarztpraxen und Logopädiepraxen rekrutiert, über den Forschergarten des Gläsernen Labors des Campus Berlin-Buch sowie über Aushänge in der Klinik für Phoniatrie und Audiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Vorauswahl möglicher Studienteilnehmer_innen mit OFD erfolgte mithilfe des Patientenregisters der Klinik für Phoniatrie und Audiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Bei Verdacht auf OFD wurden durch Fachärzt_innen für Phoniatrie, Pädaudiologie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Psycholog_innen und/oder Logopäd_innen zunächst folgende Schritte durchgeführt: Erhebung einer umfassenden Anamnese, Erhebung eines Hals-Nasen-Ohren-Spiegelbefundes, Beurteilung des Sprachstandes durch das Berliner Sprachscreening [114], Anwendung der Denver-Entwicklungsskalen [115] zur Beurteilung von Grob- und Feinmotorik und Auswertung des Wiener Entwicklungstests (Erfassung der allgemeinen Entwicklung des Kindes, [116]). Die vor Ort bereits etablierten

Denver-Entwicklungsskalen sowie der Wiener Entwicklungstest wurden lediglich zur orientierenden Beurteilung der Entwicklung angewandt, da diese Testverfahren für jüngere Kinder vorgesehen sind. Bei bestehendem Verdacht wurde die weitere OFD-Diagnostik mithilfe des BoS [3] durchgeführt. Die Beurteilung der orofazialen Funktionen der Individuen der Kontrollgruppe erfolgte ebenfalls mithilfe des BoS. Dieses Verfahren wurde gewählt, da es die vor Ort etablierte Untersuchungsmethode darstellte und im Gegensatz zu der in Deutschland üblicherweise etablierten Diagnostik nach Kittel [31] in Bezug auf die Zungenfunktionsdiagnostik eine gute Interraterreliabilität aufweist [3,117]. Das BoS nahm circa 60 Minuten in Anspruch und umfasste folgende Abschnitte:

1. Anamnese mit orofazialen Schwerpunkt: Erfragt wurden insbesondere Stilldauer, Verwendung eines Schnullers, orofaziale Habits, kieferorthopädische Behandlungen, Infekthäufigkeit, Adenotomien, Paukendrainage, Tonsillektomien und Atmungsform (Mund-/Nasenatmung).
2. Inspektion des orofazialen Bereiches: Beurteilt wurden das Aussehen der orofazialen Strukturen, die Ruhestellung von Lippen und Zunge, die Zahnformel und die Okklusion von Gaumen, Gebiss und Kiefer und der Tonus der Gesichtsmuskulatur sowie die Körperhaltung.
3. Differenzierte Funktionsprüfung des orofazialen Bereiches: Überprüft wurden im Expertenkonsens festgelegte Bewegungen von Lippen, Wangen und Zunge; das Kauverhalten und das Schluckmuster mit Fokus auf die Bolusbildung, die Zungenbewegung und den Übertritt von Schluckgut; die Artikulation mit Fokus auf Zisch- und die Alveolarlaute sowie die Verständlichkeit des spontanen Sprechens. Zur Funktionsprüfung wurden verschiedene Hilfsmittel eingesetzt: Lippenwaage, Spatel, Lippenhalter, Salzstangen. Die Funktionsprüfung umfasst außerdem die Untersuchung der oralen Stereognosefähigkeit. Diese erfolgte mithilfe von neun Prüfkörpern (nach Dahan [9], siehe **Abbildung 2.1**), von denen bei verschlossenen Augen nacheinander fünf auf die Zunge gelegt wurden. Die Form des Prüfkörpers sollte oral ertastet und anschließend benannt oder beschrieben werden. Falls bei der Benennung der Form Schwierigkeiten auftraten, konnte die Form auf einer



Abbildung 2.1 Prüfkörper zur Untersuchung der oralen Stereognosefähigkeit, mit freundlicher Genehmigung von Dörte Pollex.

Bildvorlage gezeigt werden, auf welcher alle Prüfkörper dargestellt waren. Die orale Stereognosefähigkeit galt nach der im BoS im Expertenkonsens festgelegten Einteilung (siehe Pollex-Fischer und Rohrbach [3]) als unauffällig, wenn vier oder fünf Prüfkörper erkannt wurden, als leicht eingeschränkt, wenn zwei oder drei Prüfkörper erkannt wurden und als stark eingeschränkt, wenn ein oder kein Prüfkörper erkannt wurde.

4. Zusammenfassung des orofazialen Befundes. Zu den Kriterien der Diagnosestellung siehe Kapitel 1.1.4.

2.3 Quantitative Sensorische Testung

Die folgenden Untersuchungen wurden mit Ausnahme der Untersuchung der TA Lippe und TA Zunge nach dem Aufbau von Frenzel et al. [99] sowie Moshourab et al. [97,98] durchgeführt. Die Durchführung der QST dauerte pro Individuum circa 110 Minuten. Individuelle Pausen wurden nach Bedarf eingehalten. Die QST erfolgte im Bereich der Hand auf der dominanten Seite, welche im Vorhinein erfragt wurde.

2.3.1 Mechanosensorische Quantitative Sensorische Testung

Bestimmung der räumlichen Tastschärfe der Finger

Die TA der Finger wurde mit dem *Tactile Acuity Cube* (TAC, MyNeurolab.com/Leica Microsystems) untersucht. Der durchgeführte Test wird als *Grating Orientation Test* (GOT) bezeichnet und wurde bereits an mehreren Stellen beschrieben [97–99]. Die sechs Flächen des Würfels waren mit unterschiedlich breiten, parallel angeordneten Rillen versehen (siehe **Abbildung 2.2**). Die Breite der Rillen und der Abstand der Rillen zueinander betragen je nach Würfelfläche 6, 4,5, 3, 1,75, 1,25 oder 0,75 mm. Nach der Einweisung des Individuums in den Untersuchungsablauf wurden seine Augen verbunden. Die Hand des Individuums wurde mit der Palmarseite nach oben zeigend und leicht gespreizten Fingern auf eine ebene Fläche gelegt. Der TAC wurde anschließend so auf dem distalen Glied des Zeigefingers der dominanten Hand positioniert, dass nur das Eigengewicht des Würfels von 233 g



Abbildung 2.2 Untersuchung der TA im Bereich des Zeigefingers. Der TAC (Tactile Acuity Cube) wird so auf das distale Glied des Zeigefingers gelegt, dass nur das Eigengewicht des Würfels auf dem Finger lastet. Die Rillen des TAC werden vor jeder Darbietung zufällig longitudinal oder transversal zur Längsachse des Fingers ausgerichtet.

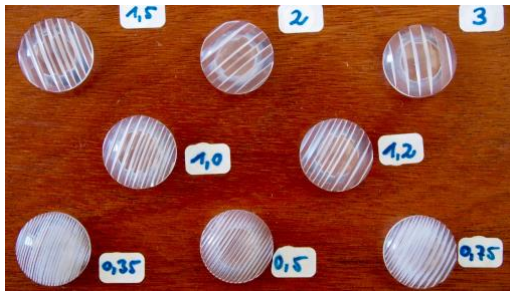


Abbildung 2.4 JVP Domes mit 0,35 bis 3 mm breiten Rillen und Stegen.

Domes im Bereich der Lippe [118] und vergleichbare Stempel im Bereich der Zunge [119] zur Ermittlung der TA einsetzen. Das untersuchte Individuum wurde nach Erklärung des Untersuchungsablaufes gebeten, eine Augenbinde aufzusetzen, den Mund leicht zu öffnen und die Lippen zu entspannen. Zunächst wurde die TA der Lippe bestimmt. Hierfür wurde ein Stempel für circa 1,5 Sekunden so auf die Unterlippe

gedrückt, dass die Haut 2,5–3,5 mm tief imprimiert wurde (siehe **Abbildung 2.5, A**). Die Rillen des Stempels wurden vor jeder Darbietung zufällig horizontal oder vertikal ausgerichtet. Der Stempel wurde während des Kontaktes zur untersuchten Haut nicht bewegt. Das Individuum gab per Handzeichen zu verstehen, welche Orientierung der Rillen wahrgenommen wurde. Dazu deutete es mit Daumen oder Hand zur Seite bzw. nach oben. Analog zur Bestimmung der TA Finger wurden mithilfe des transformierten Staircase-Verfahrens nach der 1Up/2Down-Regel (siehe **Abbildung 2.3**) 13 Umkehrpunkte ermittelt. Aus den letzten 10 Umkehrpunkten wurde der Median gebildet. Die TA Zunge wurde in analoger Vorgehensweise im Bereich der Zungenspitze untersucht (siehe **Abbildung 2.5, B**). Die Zunge sollte hierfür breit und locker aus dem Mund gestreckt werden und durfte während des Stempelkontaktes nicht bewegt werden. Der Stempel wurde im distalen Drittel des Zungenrückens appliziert.



Abbildung 2.5 Bestimmung von TA Lippe (A) und TA Zunge (B) mit JVP Domes.

Bestimmung der Vibrationsdetektionsschwellen

Die Detektionsschwelle für Vibrationen wurde jeweils bei den Frequenzen 10 Hz und 125 Hz untersucht. Das Testverfahren wurde bereits von Moshourab et al. [97,98] beschrieben. Für den Versuchsaufbau der vorliegenden Untersuchung (siehe **Abbildung 2.6**) wurde ein linearer Piezoaktor (P-602.1 L, Physik Instrumente, Karlsruhe, Deutschland) in einem schweren, quader-

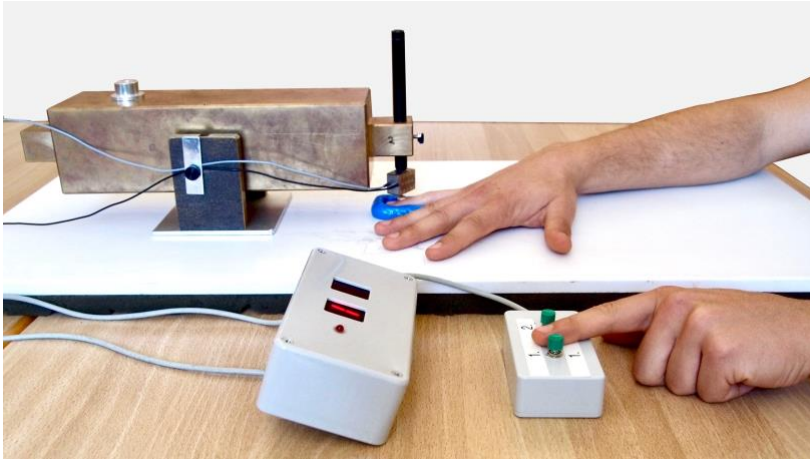


Abbildung 2.6 Messung der VDT. Der Piezoaktor wurde am rechten Ende des quaderförmigen Messingkörpers eingespannt. Der untersuchte Finger wurde in medizinische Knete gebettet. Hand, Unterarm und Messingkörper lagen auf einem von unten gepolstertem Brett. Vorne links ist die digitale Anzeige zu sehen, die nacheinander die Phasen „1“ und „2“ anzeigte. Das Individuum gab per Knopfdruck an, in welcher Phase die Vibration wahrgenommen wurde.

förmigen Messingkörper befestigt. Durch das Gewicht des Messingkörpers (15,5 kg) wurden unerwünschte Ausbreitung sowie Abschwächung der Schwingungen minimiert. Er wurde in einer Standvorrichtung frei beweglich aufgehängt und so tariert, dass 30 g auf dem untersuchten Hautareal lasteten. Die Schwingungen

wurden über eine glatte, thermoplastische Scheibe auf die Haut übertragen, die direkt am oszillierenden Teil des Piezoaktors befestigt war. Die Scheibe hatte einen Durchmesser von 8,21 mm und wurde proximal des Fingernagels auf dem kleinen Finger der dominanten Hand platziert. Der Finger wurde zur Stabilisierung der Position in medizinische Knete gebettet. Hand und Unterarm des Individuums sowie Messingkörper mit Piezoaktor lagen auf einem von unten gepolstertem Brett, welches ebenfalls eine mögliche Streuung der Stimuli minimierte. Die Schwingungen wurden durch einen Verstärker (E-665, Physik Instrumente, Karlsruhe, Deutschland) gesteuert und kontrolliert. Das Messdatenerfassungssystem PowerLab (PowerLab 4/35, ADInstruments, Colorado Springs, USA) verarbeitete die Signale. Das Testprotokoll wurde mithilfe der LabChart Software programmiert (LabChart 7, ADInstruments, Colorado Springs, USA). Die psychophysikalische Testmethodik basierte auf dem *Two-Alternate-Forced-Choice*-Verfahren, was bedeutet, dass das untersuchte Individuum nach jeder Darbietung eine von zwei Antwortmöglichkeiten wählen musste. Ein Vibrationsstimulus wurde hierfür zufällig in einer von zwei Phasen („1“ oder „2“) abgegeben. Beide Phasen wurden durch eine digitale Anzeige visualisiert. Nach Ablauf der Phasen gab das Individuum per Druck auf Knopf „1“ oder „2“ an, in welcher Phase die Vibration wahrgenommen wurde. Die Applikationsdauer des Stimulus betrug dabei 1800 ms: 500 ms Anstiegs-, 700 ms Plateau- und 600 ms Abfallsdauer. Die Amplituden der sinusförmigen Schwingungen lagen im Bereich von 18 nm bis 45 μ m und waren logarithmisch angeordnet. Der Test der Vibrationsdetektionsschwelle bei 10 Hz begann mit einer Amplitude von 7,18 μ m, der Test bei 125 Hz mit 2,84 μ m. Das Individuum musste jeweils mindestens sechs von sieben Vibrationsstimuli einer Intensitätsstufe erkennen, bis Stimuli einer

geringeren Intensitätsstufe abgegeben wurden. Wurde eine falsche Antwort gegeben, folgten zwei weitere Stimuli derselben Intensität. Wurden in diesem Fall weniger als sieben von neun Stimuli korrekt zugeordnet, wurde die Intensitätsstufe erhöht. Diese psychophysikalische Testmethodik basiert auf dem in **Abbildung 2.3** dargestellten transformierten Staircase-Verfahren. Sie beruht jedoch nicht auf der 1Up/2Down-Regel, sondern auf der von Moshourab et al. [98] modifizierten Regel, bei welcher wie beschrieben sechs von sieben bzw. sieben von neun Stimuli korrekt beantwortet werden müssen und außerdem nicht mehr als vier Intensitätsstufen zwischen den einzelnen Umkehrpunkten liegen dürfen. Mehr als vier Intensitätsstufen zwischen zwei Umkehrpunkten würden zum Ausschluss des untersuchten Individuums führen. Insgesamt wurden jeweils acht Umkehrpunkte bestimmt. Aufgrund technischer Störungen konnten in vier Einzelfällen nur sieben und in zwei Einzelfällen nur sechs Umkehrpunkte bestimmt werden. Bei Fehlen von mehr als zwei Umkehrpunkten in einer Untersuchung wurde der gesamte Datensatz des Individuums ausgeschlossen. Durch Bildung des Medians der letzten sechs Umkehrpunkte wurde die Stimulusintensität berechnet, bei welcher 75 Prozent der Antworten richtig waren [98,120]. Diese Stimulusintensität wurde als Detektionsschwelle der Vibration bei 10 bzw. 125 Hz definiert.

Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle

Mithilfe der von-Frey-Filamente (Optihair-2-Set, Marstock Nervtest, Schriesheim, Deutschland) wurde die MDT im Bereich des Handrückens der dominanten Hand bestimmt (siehe **Abbildung 2.8**). Das Testset bestand aus unterschiedlich starken Härchen, mit denen Kräfte zwischen 0,25 mN und 256 mN ausgeübt wurden. Die Härchen wurden aus optischen Glasfasern gefertigt und in einer stift-förmigen Halterung fixiert. Die Spitzen der Härchen waren abgerundet und ihr Durchmesser kleiner als 0,5 mm. Mehrere Individuen wurde mit von-Frey-Filamenten eines anderen Herstellers untersucht (Touch Test Sensory Evaluators, North Coast Medical Inc, Gilroy, USA [121]), da einige Filamente des Optihair-2-Sets zerbrachen und nicht weiter verfügbar waren. Die Touch Test Sensory Evaluators bestanden aus Kunststoff und waren bis auf die stärksten 5 von 20 Filamenten ebenfalls dünner als 0,5mm. Mit ihnen konnten Applikationskräfte von 0,08 mN bis 2941,18 mN ausgeübt

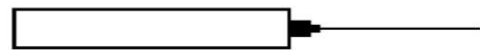


Abbildung 2.8 Schematische Darstellung eines von-Frey-Filaments



Abbildung 2.7 Applikation eines von-Frey-Filaments bei der Bestimmung der MDT

werden. Alle von-Frey-Filamente wurden wie folgt angewandt: die Applikation eines von-Frey-Filaments erfolgte jeweils etwa eine Sekunde lang im haarfreien Bereich des Handrückens zwischen den Fingerknöcheln. Das Individuum trug eine Augenbinde und sollte jede Berührungswahrnehmung angeben. Auf Grundlage des einfachen Staircase-Verfahrens wurden in fünf Durchläufen mit jeweils an- und absteigender Stimulusintensität zehn Umkehrpunkte bestimmt. Beim einfachen Staircase-Verfahren wird im Gegensatz zum transformierten Staircase-Verfahren mit der 1Up/2Down-Regel (siehe **Abbildung 2.3**) ein Stimulus einer bestimmten Intensität nur einmal dargeboten. Die Schwierigkeitsstufe des Stimulus wird bereits bei nur einer korrekten Antwort erhöht und entsprechend bei einer falschen Antwort abgesenkt. Die mechanische Detektionsschwelle berechnete sich durch Bildung des geometrischen Mittels der ermittelten Umkehrpunkte.

2.3.2 Thermosensorische Quantitative Sensorische Testung

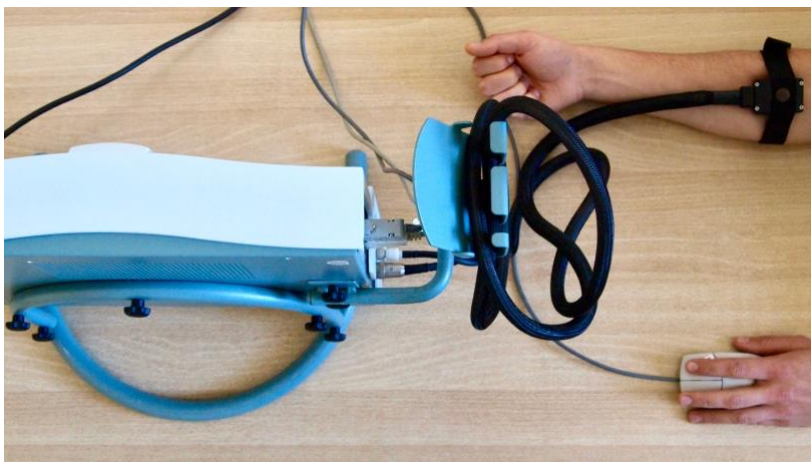


Abbildung 2.9 Bestimmung der thermalen Detektionsschwellen. Das Peltier-Element ist am rechten volaren Unterarm befestigt. Die Antwort wird per Knopfdruck auf eine Computermaus gegeben.

Die Temperaturempfindlichkeit wurde mithilfe des TSA-II-Systems (Medoc Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel) geprüft. Hierfür wurde eine 3 x 3 cm große Thermode mit einem Peltier-Element auf dem volaren Unterarm befestigt (siehe **Abbildung 2.9**). Je nach Stromfluss innerhalb des Peltier-Elements nahm die

Temperatur der Thermode ab oder zu. Die angewandte psychophysikalische Testmethodik (Grenzwertmethode) wird in **Abbildung 2.10** gezeigt. In sechs Durchläufen nahm die Temperatur der Thermode zunächst dreimal ab und anschließend dreimal zu. Die Ausgangstemperatur betrug bei jedem Durchlauf 32 °C und entsprach damit der durchschnittlichen Hauttemperatur des Unterarmes. Die Temperaturänderungsgeschwindigkeit betrug 1 °C pro Sekunde. Das Individuum war aufgefordert, die Wahrnehmung einer Temperaturveränderung umgehend per Knopfdruck zu signalisieren. Nach jedem Knopfdruck ging die Temperatur auf die Ausgangstemperatur zurück. Die Cut-Off-Werte der Temperaturänderungen lagen bei 0 °C und 50 °C. Das Pausenintervall

zwischen zwei Untersuchungsdurchläufen betrug 30 Sekunden. Die Detektionsschwellen von Kälte und Wärme wurden anschließend aus den Mittelwerten der jeweiligen drei Messwerten berechnet.

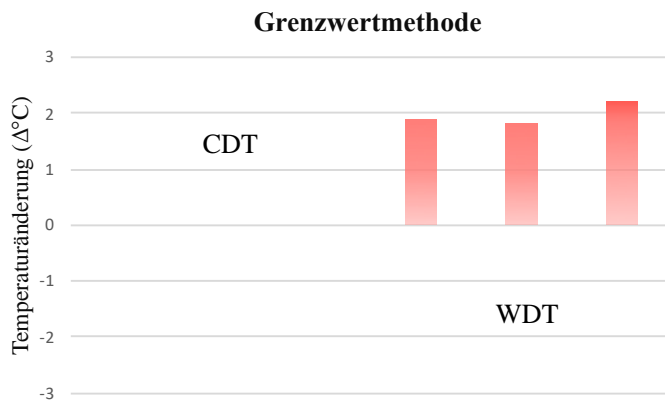


Abbildung 2.10 Darstellung der Grenzwertmethode am Beispiel der Bestimmung von CDT (Cold Detection Threshold) und WDT (Warm Detection Threshold). Die Temperatur veränderte sich von der Ausgangstemperatur ausgehend gleichmäßig um 1 °C/sec dreimal in negative (CDT) und anschließend dreimal in positive Richtung (WDT), bis das untersuchte Individuum die Wahrnehmung einer Temperaturveränderung signalisierte. Der Messwert eines Durchlaufs entspricht dem Unterschied zwischen der Ausgangstemperatur und der Temperatur im Moment der Wahrnehmung der Veränderung.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der anonymisierten Rohdaten wurde mithilfe von Microsoft Excel sowie den Statistik-Softwares R und IBM SPSS Statistics (Version 25 für Mac OS) durchgeführt. Es erfolgte eine statistische Beratung durch die Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

QST-Rohdaten weisen häufig erst nach logarithmischer Transformation eine Normalverteilung auf [85,97,122,123]. Dies war auch in der vorliegenden Studie der Fall. Die Transformation der Daten ermöglichte zwar die Durchführung parametrischer Tests zum Vergleich der QST-Ergebnisse von OFD- und Kontrollgruppe (t-Test für unabhängige Stichproben). Die hiermit errechneten Signifikanzen wichen jedoch von den Ergebnissen nichtparametrischer Tests ab (Mann-Whitney-U-Test). Aufgrund der Testunterschiede und der Stichprobengröße (OFD-Gruppe: 29 Individuen, Kontrollgruppe: 30 Individuen) wurden folglich zur Darstellung der Gruppenunterschiede nur die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests verwendet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde mit den nicht transformierten Daten durchgeführt. Zur besseren Vergleichbarkeit mit QST-Ergebnissen anderer Studien wurden neben Median, 25. und 75. Perzentile auch Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Insgesamt wurden die Ergebnisse von sechs Subtests der mechanosensorischen QST und zwei Subtests der thermosensorischen QST, also insgesamt acht Subtests, verglichen. Multiples Testen in einer

Stichprobe führt zur Kumulierung des Alphafehlers. Zur Neutralisierung dieser Kumulierung wurde das Alpha-Niveau nach Bonferroni korrigiert. Die Korrektur erfolgte für die Betrachtung der Haupthypothesen (H1 und H2) – also den Vergleich der mechano- und thermosensorischen QST-Ergebnisse in OFD- und Kontrollgruppe. Dafür wurde das übliche Signifikanzniveau von 0,05 durch die Anzahl der durchgeführten Tests dividiert ($0,05 / 8 = 0,006$). Alle weiteren Berechnungen wurden aufgrund ihres explorativen Charakters und der Größe der Stichprobe ohne Korrektur des Alpha-Niveaus durchgeführt. Insbesondere bei kleinen Stichproben bewirkt eine zu starke Absenkung des Signifikanzniveaus eine Verstärkung des Beta-Fehlers [124].

Die transformierten Daten wurden herangezogen, um den Einfluss von Alter und Geschlecht auf die QST-Ergebnisse und die Ausprägung der OFD zu untersuchen. Hierfür wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Auffällige Parameter wurden mittels multipler Regressionsanalysen weiter untersucht.

Unterschiede der OFD-Symptome zwischen beiden Studiengruppen wurden mittels exaktem Test nach Fisher untersucht. Um die Ausprägung der OFD einschätzen zu können, wurde ein Mittelwert-Score aus ausgewählten Merkmalen der OFD gebildet. Dieser wird im Ergebnisteil, Kapitel 3.5, detaillierter beschrieben.

Um Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der OFD-Symptomatik und den Ergebnissen der QST zu untersuchen, wurde abschließend die Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt. Hierfür wurden die OFD-Score-Werte mit den Rohdaten der Ergebnisse der mechano- und thermosensorischen QST korreliert.

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung der Stichprobe

Untersucht wurden 32 Individuen mit OFD und 33 gesunde Individuen, die keine OFD aufwiesen. In beiden Studiengruppen wurden Datensätze von jeweils drei Individuen ausgeschlossen. Gründe waren unvollständige oder fehlerhafte Untersuchungen bei Konzentrationsmangel sowie technische oder strukturelle Fehler im Versuchsaufbau. **Tabelle 3.1** zeigt die Verteilung von Alter, Geschlecht und Händigkeit aller eingeschlossenen Individuen.

*Tabelle 3.1 Darstellung der demographischen Merkmale der Individuen der Kontroll- bzw. OFD-Gruppe. Angabe von Alter, Geschlecht, Gruppenstärke und Händigkeit. Berechnung der Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test (a) bzw. exaktem Test nach Fisher (b). Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, * $p < \alpha$.*

		Kontroll- gruppe	OFD- Gruppe	p-Wert (2-seitig)
Alter (Jahre)	Median (25.-75.P.)	10,71 (8,52 - 12,73)	9,28 (8,25 - 10,10)	0,010* ^a
	M ± SD (Min - Max)	10,73 ± 2,22 (6,5 - 14,42)	9,27 ± 1,30 (7,16 - 11,56)	
Geschlecht	m/w	19/11	25/4	0,072 ^b
Gruppenstärke	n	30	29	
Händigkeit (%)	re/li	87/13	86/14	1,000 ^b

Die Individuen der OFD-Gruppe waren jünger als die Individuen der Kontrollgruppe ($p = 0,01$). Der Altersunterschied der Gruppen liegt bei 1,4 Jahren. Die Verteilung von Links- und Rechtshändern unterscheidet sich nicht ($p > 0,99$). In beiden Gruppen findet sich eine Ungleichverteilung des Geschlechts zugunsten der Jungen. In der Kontrollgruppe lag der Anteil der Jungen bei 63 Prozent, in der OFD-Gruppe bei 86 Prozent. Es besteht kein signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen.

3.2 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Testung

Die Abhängigkeit der Ergebnisse der mechano- und thermosensorischen QST von Alter und Geschlecht der Individuen wurde mittels einfacher linearer Regressionsanalyse untersucht (**siehe Tabelle 3.2 und Tabelle 3.3**). Die Ergebnisse der QST wurden für diese Berechnung logarithmisch transformiert, um eine Normalverteilung zu erreichen. Das Unterschreiten des Signifikanzniveaus von 0,05 deutet auf einen Einfluss von Alter bzw. Geschlecht hin. Die Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit der hierbei auffälligen Parameter wird in Bezug auf die aufgestellten Hypothesen an späterer Stelle, angegliedert an den Vergleich der QST-Ergebnisse zwischen OFD- und Kontrollgruppe, weiter analysiert.

3.2.1 Mechanosensorische Quantitative Sensorische Testung

Die Ergebnisse der Untersuchung der TA Zunge waren abhängig vom Geschlecht der Individuen, Mädchen schnitten besser ab als Jungen (Weiteres siehe Kapitel 3.3.1).

***Tabelle 3.2** Abhängigkeit der Ergebnisse der mechanosensorischen Tests von den Prädiktorvariablen Alter und Geschlecht. Bestimmtheitsmaß R^2 , Regressionskoeffizient und p-Wert mittels einfacher linearer Regressionsanalyse berechnet. Referenzkategorie des Geschlechts: Mädchen (Mädchen: Wert = 0; Jungen: Wert = 1). TA: Tactile Acuity, VDT: Vibration Detection Threshold, MDT: Mechanical Detection Threshold. Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, * $p < \alpha$.*

	Prädiktor	R^2	Regressionskoeffizient B	p-Wert
TA Finger	Alter	0,019	-0,058	0,303
	Geschlecht	0,010	0,191	0,443
TA Lippe	Alter	0,057	-0,078	0,068
	Geschlecht	0,018	0,198	0,305
TA Zunge	Alter	0,050	-0,073	0,090
	Geschlecht	0,158	0,577	0,002*
VDT 10 Hz	Alter	0,247	-0,155	0,000*
	Geschlecht	0,003	0,080	0,662
VDT 125 Hz	Alter	0,004	0,021	0,633
	Geschlecht	0,028	-0,248	0,203
MDT	Alter	0,002	0,017	0,719
	Geschlecht	0,004	-0,101	0,628

Daneben waren die Ergebnisse der Untersuchung der VDT 10 Hz abhängig vom Alter der Individuen. Je älter die Kinder waren, desto niedriger war die VDT 10 Hz (Weiteres siehe Kapitel 3.3.3). Die Ergebnisse der Untersuchung von TA Finger, TA Lippe, VDT 125 Hz und MDT zeigten keine Abhängigkeit von Alter oder Geschlecht.

3.2.2 Thermosensorische Quantitative Sensorische Testung

Die Ergebnisse der Untersuchung der CDT waren abhängig vom Alter (siehe **Tabelle 3.3**). Je älter die Kinder waren, desto niedriger war die Detektionsschwelle (Weiteres siehe Kapitel 3.4.1). Es zeigte sich keine Abhängigkeit der WDT von Alter oder Geschlecht.

***Tabelle 3.3** Abhängigkeit der Ergebnisse der thermosensorischen Untersuchungen von Alter und Geschlecht. Bestimmtheitsmaß R^2 , Regressionskoeffizient und p-Wert wurden mittels einfacher linearer Regressionsanalyse berechnet. Referenzkategorie des Prädiktors Geschlechts: Mädchen (Mädchen: Wert = 0, Jungen: Wert = 1). CDT: Cold Detection Threshold, WDT: Warm Detection Threshold. Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, * $p < \alpha$.*

	Prädiktor	R^2	Regressionskoeffizient	p-Wert (2-seitig)
CDT	Alter	0,165	-0,118	0,001*
	Geschlecht	0,004	0,080	0,641
WDT	Alter	0,033	-0,029	0,171
	Geschlecht	0,034	0,131	0,161

3.3 Vergleich der Ergebnisse der mechanosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung in OFD- und Kontrollgruppe

Hauptthese 1 (H1.1, H1.2, H1.3, H1.4, H1.5, H1.6): Individuen mit OFD erzielen reduzierte Ergebnisse in der mechanosensorischen QST im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der mechanosensorischen QST von OFD- und Kontrollgruppe verglichen. Untersucht wurden TA Lippe, TA Zunge, TA Finger, VDT 10 Hz, VDT 125 Hz und MDT. Die Ergebnisse wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Nach Bonferronikorrektur des α -Niveaus galten p-Werte kleiner 0,006 (0,05/8) als signifikant. Das korrigierte Signifikanzniveau gilt für die Vergleiche der sechs Subtests der mechanosensorischen QST und der zwei Subtests der thermosensorischen QST. Die Ergebnisse werden mit Boxplotgraphiken dargestellt, die durch Punktdiagramme erweitert wurden. Außerdem werden, wenn nötig, die Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit der Parameter weiter untersucht.

3.3.1 Räumliche Tastschärfe der Lippe und der Zunge

Hypothese 1.1 (H1.1): TA Lippe ist bei Individuen mit OFD schwächer als bei Kontrollpersonen.

Hypothese 1.2 (H1.2): TA Zunge ist bei Individuen mit OFD schwächer als bei Kontrollpersonen.

Die TA wurde mithilfe von GOT untersucht. Die GOT im Bereich von Lippe und Zunge wurden mit *JVP Domes* durchgeführt. Die Ergebnisse werden in Millimeter angegeben. Hohe Werte entsprechen größeren Abständen der Rillen der *JVP Domes* und damit einer schlechteren räumlichen Auflösung des Stimulus in dem untersuchten Hautareal. Die Ergebnisse von OFD- und Kontrollgruppe wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. In der OFD-Gruppe wurden signifikant höhere Werte sowohl beim GOT der Lippe als auch beim GOT der Zunge gemessen (siehe **Abbildung 3.1**). Das räumliche Auflösungsvermögen der Individuen der OFD-Gruppe ist im Bereich von Lippe und Zunge demnach schwächer als das der Individuen der Kontrollgruppe. Zudem sind die Ergebnisse in der OFD-Gruppe breiter gestreut als in der Kontrollgruppe. In der OFD-Gruppe zeigten sich mehrere Ausreißer mit besonders hohen Werten.

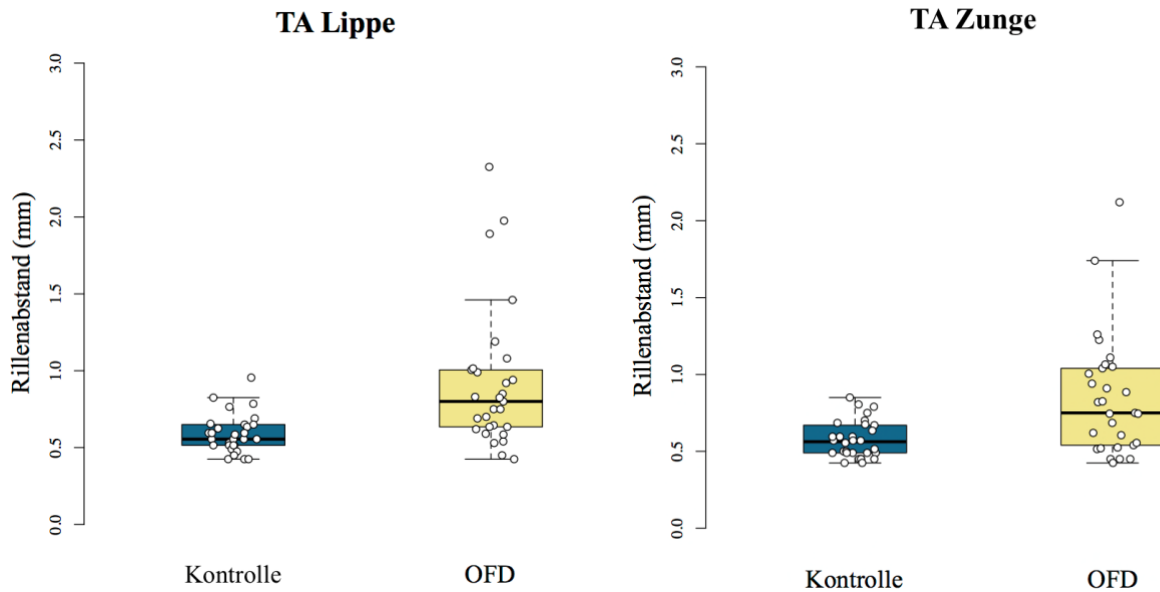


Abbildung 3.1 Boxplotdarstellung: Vergleich der TA (Tactile Acuity) im Bereich von Lippe und Zunge in Kontroll- und OFD-Gruppe. TA entspricht dem im GOT ermittelten Rillenabstand der JVP Domes. Die Verteilung der Messergebnisse wird durch Boxplots dargestellt (Kontrollgruppe blau, OFD-Gruppe gelb). Die Einzelwerte der Individuen werden durch weiße Punkte gezeigt. In der Kontrollgruppe wurden sowohl im Bereich der Lippe als auch im Bereich der Zunge signifikant kleinere Rillenabstände erkannt als in der OFD-Gruppe ($p < 0,006$, korrigiert nach Bonferroni).

Die Ergebnisse der Berechnungen sprechen für die Annahme der Hypothesen 1.1 und 1.2. In der einfachen Regressionsanalyse (siehe Kapitel 3.2) zeigte sich jedoch, dass das Geschlecht Einfluss auf TA Zunge hatte. H1.2 muss folglich weiter geprüft werden. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde daher der Unterschied von TA Zunge zwischen Mädchen und Jungen über beide Gruppen hinweg berechnet (siehe **Tabelle 3.4**). Mädchen erkannten 0,2 mm feinere Rillenabstände als Jungen ($p = 0,001$).

Tabelle 3.4 Vergleich der TA (Tactile Acuity) im Bereich der Zunge in Abhängigkeit vom Geschlecht der Individuen mittels Mann-Whitney-U-Test. Die TA Zunge Werte weiblicher Individuen sind niedriger als die der männlichen Individuen. Niedrige Werte sprechen für eine hohe Tastschärfe. Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, * $p < \alpha$.

	Weiblich	Männlich	Mann-Whitney-U	
	Median (25.-75.P.)		U	p-Wert (2-seitig)
TA Zunge (mm)	0,49 (0,45 - 0,57)	0,68 (0,53 - 0,86)	146,500	0,001*

Die Geschlechterverteilung in OFD- und Kontrollgruppe war vergleichbar. Daher war anzunehmen, dass die signifikanten Unterschiede der TA Zunge zwischen OFD- und Kontrollgruppe vor allem auf die Gruppenzugehörigkeit und weniger auf das Geschlecht der Individuen zurückzuführen sind. Um dies zu untersuchen und die Einflüsse von Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit aufzuzeigen, wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt (siehe **Tabelle 3.5**). Zunächst wurde in Modell 1 der Einfluss der Prädiktorvariablen *Gruppenzugehörigkeit* anhand der logarithmierten Werte von TA Zunge gezeigt. 19 Prozent der Varianz von TA Zunge (Bestimmtheitsmaß, R^2) konnte durch die Gruppenzugehörigkeit erklärt werden ($p = 0,001$). Anschließend erfolgte im Modell 2 die Aufnahme der Prädiktorvariablen *Geschlecht*. Der Wert des zugehörigen Regressionskoeffizienten stieg dadurch von -0,550 auf -0,449. Der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit nahm also leicht ab, blieb jedoch signifikant ($p = 0,004$). Durch Einberechnung des Geschlechts stieg das Bestimmtheitsmaß von 19 Prozent auf 25 Prozent. 25 Prozent der Varianz von TA Zunge (Bestimmtheitsmaß, korrigiertes R^2) konnten demnach durch die Faktoren Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit erklärt werden ($p < 0,001$). Wie an den standardisierten Regressionskoeffizienten zu erkennen ist, war der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit ($r = -0,355$) dabei stärker als der des Alters ($r = 0,304$). H1.2 kann aufgrund der dargestellten Berechnungen angenommen werden.

Tabelle 3.5 Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse: Abhängigkeit der TA (Tactile Acuity) im Bereich der Zunge von Gruppenzugehörigkeit (OFD- oder Kontrollgruppe) und Geschlecht der Individuen. Modell 1 zeigt die Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit. Modell 2 zeigt die Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit unter Einbezug des Geschlechts. Referenzkategorie des Geschlechts: Mädchen (Mädchen: Wert = 0; Jungen: Wert = 1). Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, * $p < \alpha$.

Prädiktorvariablen	Regressions- koeffizient B	Standardisierter Regressions- koeffizient	T	p-Wert (2-seitig)	R^2	Korrigiertes R^2
Modell 1					0,189 ^a	
Gruppenzugehörigkeit	-0,550	-0,435	-3,644	0,001*		
Modell 2						0,249 ^b
Gruppenzugehörigkeit	-0,449	-0,355	-3,009	0,004*		
Geschlecht	0,442	0,304	2,577	0,013*		

^a $p = 0,001$, Signifikanzwert Modell 1.

^b $p < 0,001$, Signifikanzwert Modell 2.

3.3.2 Räumliche Tastschärfe der Finger

Hypothese 1.3 (H1.3): TA Finger ist bei Individuen mit OFD schwächer als bei Kontrollpersonen.

Die TA Finger (Zeigefinger und kleiner Finger) wurde ebenfalls mit GOT untersucht. Verwendet wurde der TAC, ein Würfel mit verschiedenen breiten Rillen. Hohe Werte sprechen für größere Abstände der Rillen des TAC und damit für ein schlechteres Auflösungsvermögen des Hautbereichs. In der OFD-Gruppe zeigten sich mehrere Ausreißer mit besonders hohen Werten im GOT (siehe **Abbildung 3.2**). Bei den Individuen der OFD-Gruppe wurden insgesamt höhere Werte als bei den Individuen der Kontrollgruppe gemessen. Der Mann-Whitney-U-Test zeigt jedoch, dass diese Unterschiede auf dem nach Bonferroni korrigierten Signifikanzniveau ($\alpha = 0,006$) nicht signifikant sind ($p = 0,011$). H1.3 kann nicht angenommen werden.

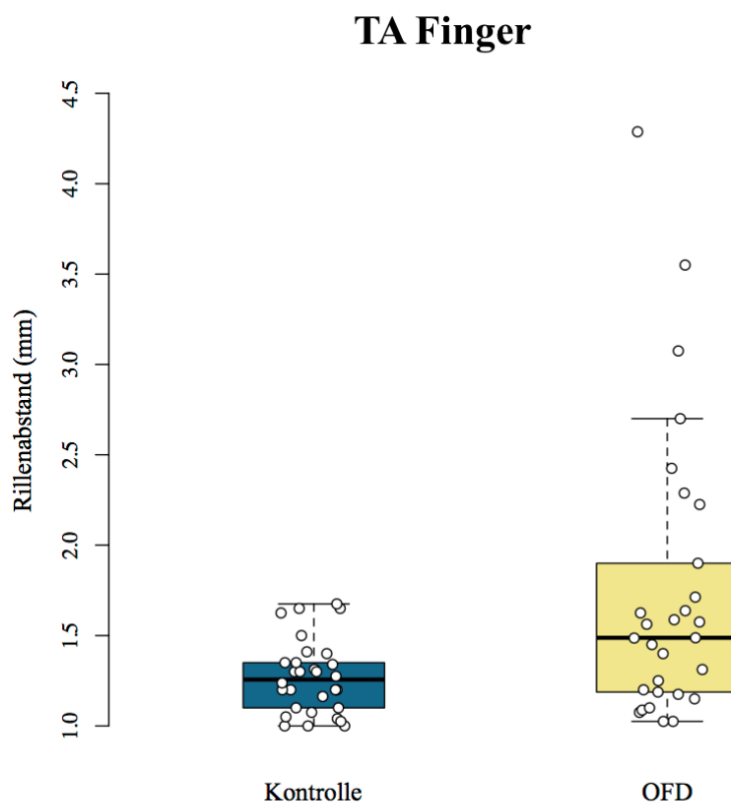


Abbildung 3.2 Boxplotdarstellung: Vergleich der TA (Tactile Acuity) im Bereich der Finger in Kontroll- und OFD-Gruppe. Die TA wird in Millimeter angegeben. Die Verteilung der Werte wird durch Boxplots dargestellt (Kontrollgruppe blau, OFD-Gruppe gelb). Die Einzelwerte der Individuen werden durch weiße Punkte gezeigt. In der Kontrollgruppe wurden niedrigere Werte ermittelt als in der OFD-Gruppe. Die Gruppenunterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,011$, $\alpha = 0,006$, korrigiert nach Bonferroni).

3.3.3 Vibrationsdetektionsschwelle 10 Hz und Vibrationsdetektionsschwelle 125 Hz

Hypothese 1.4 (H1.4): Individuen mit OFD haben höhere VDT 10 Hz als Kontrollpersonen.

Hypothese 1.5 (H1.5): Individuen mit OFD haben höhere VDT 125 Hz als Kontrollpersonen.

Die Detektionsschwelle für Vibrationen wurde bei den Frequenzen 10 Hz (siehe **Abbildung 3.3**) und 125 Hz (siehe **Abbildung 3.4**) getestet. Das Ergebnis entspricht der Amplitude des Vibrationsstimulus an der Detektionsschwelle und wird in Mikrometer angegeben. Die Individuen der Kontrollgruppe erkannten bei beiden Frequenzen kleinere Schwingungsamplituden. Jedoch waren die Gruppenunterschiede auf dem nach Bonferroni korrigierten α -Niveau (0,006) nicht signifikant. Hypothesen 1.4 und 1.5 werden folglich abgelehnt.

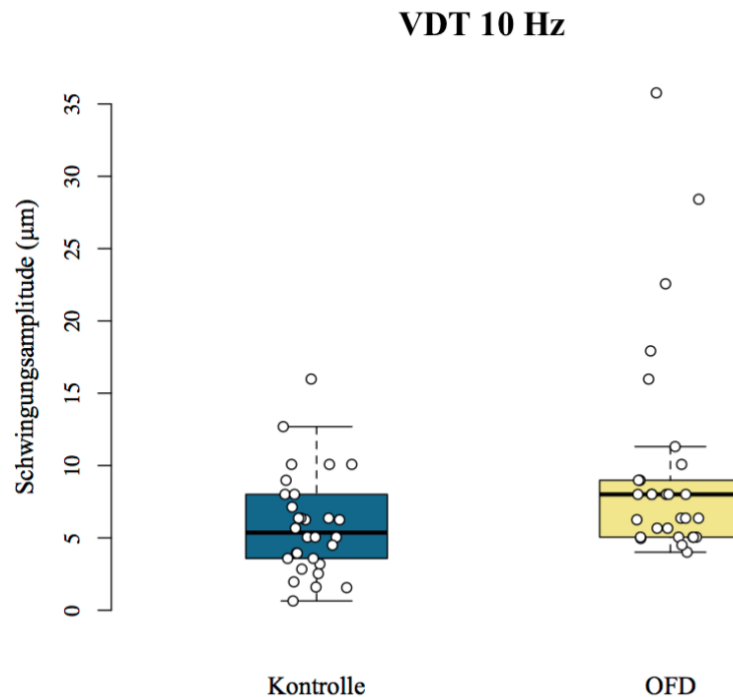


Abbildung 3.3 Boxplotdarstellung: Vergleich der VDT 10 Hz (Vibration Detection Threshold 10 Hz) in Kontroll- und OFD-Gruppe. Die Schwingungsamplitude der ermittelten Schwelle wird in Mikrometer angegeben. Die Verteilung der Werte wird durch Boxplots dargestellt (Kontrollgruppe blau, OFD-Gruppe gelb). Die Einzelwerte der Individuen werden durch weiße Punkte gezeigt. In der Kontrollgruppe wurden niedrigere VDT 10 Hz ermittelt als in der OFD-Gruppe. Die Gruppenunterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,014$). Signifikanzniveau $\alpha = 0,006$, korrigiert nach Bonferroni.

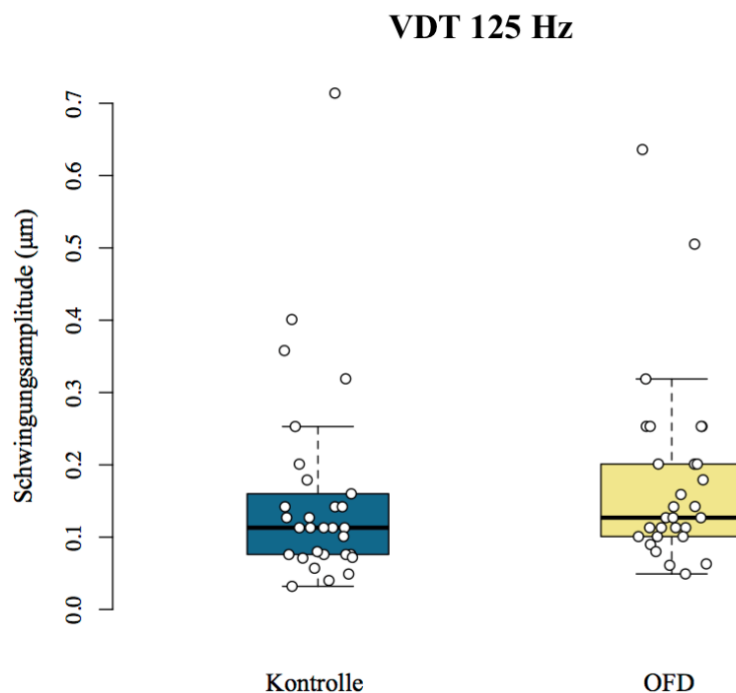


Abbildung 3.4 Boxplotdarstellung: Vergleich der VDT 125 Hz (Vibration Detection Threshold 125 Hz) in Kontroll- und OFD-Gruppe. Die Schwingungsamplitude der ermittelten Schwelle wird in Mikrometer angegeben. Die Verteilung der Werte wird durch Boxplots dargestellt (Kontrollgruppe blau, OFD-Gruppe gelb). Die Einzelwerte der Individuen werden durch weiße Punkte gezeigt. In der Kontrollgruppe wurden niedrigere VDT 125 Hz ermittelt als in der OFD-Gruppe. Die Gruppenunterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,125$). Signifikanzniveau $\alpha = 0,006$, korrigiert nach Bonferroni.

Die zu beobachteten Trends waren bei 10 Hz ($p = 0,014$) ausgeprägter als bei 125 Hz ($p = 0,125$). Außerdem zeigten sich bei 10 Hz mehrere Ausreißer in der OFD-Gruppe, die besonders schlecht abschnitten. Da sich bei der Regressionsanalyse in Kapitel 3.2.1 zeigte, dass das Alter deutlichen Einfluss auf VDT 10 Hz hatte, wurde dieser im Anschluss genauer untersucht. Hierfür wurden mittels multipler Regressionsanalyse mit den logarithmisch transformierten Untersuchungsergebnissen zwei Modelle gebildet (siehe **Tabelle 3.6**). Im Modell 1 wurde der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit (OFD- oder Kontrollgruppe) untersucht. Im Modell 2 wurde die Prädiktorvariable *Alter* aufgenommen. Dadurch stieg das Bestimmtheitsmaß von 15 Prozent (Modell 1) auf 26 Prozent (Modell 2). Außerdem sank der p-Wert von 0,003 auf weniger als 0,001. Der p-Wert der Gruppenzugehörigkeit stieg dabei von 0,003 auf 0,070. Die Gruppenzugehörigkeit hat also im Modell 2 keinen Einfluss mehr auf die Varianz von VDT 10 Hz.

Tabelle 3.6 Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse: Abhängigkeit der VDT 10 Hz (Vibration Detection Threshold 10Hz) von Gruppenzugehörigkeit (OFD- oder Kontrollgruppe) und Alter der Individuen. Modell 1 zeigt die Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit. Modell 2 zeigt die Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit unter Einbezug des Alters. * $p < 0,05$.

Prädiktorvariablen	Regressions- koeffizient B	Standardisierter Regressions- koeffizient	T	p-Wert (2-seitig)	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 1					0,145 ^a	
Gruppenzugehörigkeit	-0,459	-0,398	-3,106	0,003*		
Modell 2						0,265 ^b
Gruppenzugehörigkeit	-0,271	-0,285	-1,849	0,070		
Alter	-0,128	-0,298	-3,390	0,001*		

^a $p = 0,003$, Signifikanzwert Modell 1.

^b $p < 0,001$, Signifikanzwert Modell 2.

3.3.4 Mechanische Detektionsschwelle

Hypothese 1.6 (H1.6): Individuen mit OFD haben höhere MDT als Kontrollpersonen.

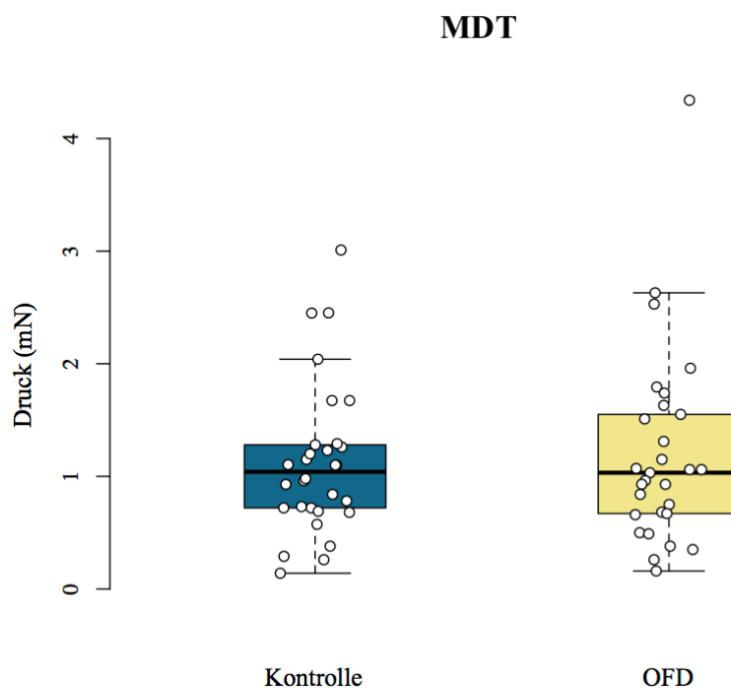


Abbildung 3.5 Boxplotdarstellung: Vergleich der MDT (Mechanical Detection Threshold) in Kontroll- und OFD-Gruppe. Der Druck der ermittelten Detektionsschwelle wird in Millinewton angegeben. Die Verteilung der Werte wird durch Boxplots dargestellt (Kontrollgruppe blau, OFD-Gruppe gelb). Die Einzelwerte der Individuen werden durch weiße Punkte gezeigt. In der Kontrollgruppe wurden niedrigere Werte der VDT 125 Hz ermittelt als in der OFD-Gruppe. Die Gruppenunterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,999$, $\alpha = 0,006$, korrigiert nach Bonferroni).

Die MDT wurde im Bereich des Handrückens mit von-Frey-Filamenten untersucht. Hohe Werte sprechen für stärkere Stimuli und demnach für höhere Detektionsschwellen (siehe **Abbildung 3.5**). Es bestanden keine Unterschiede der MDT zwischen OFD- und Kontrollgruppe ($p > 0,999$). H1.6 wird abgelehnt.

3.3.5 Zusammenfassung der mechanosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung

Aufgrund der Berechnungen werden die Hypothesen 1.1 und 1.2. angenommen. Individuen der OFD-Gruppe zeigten ein geringeres räumliches Auflösungsvermögen im Bereich von Lippe und Zunge. Die Hypothesen, die die übrigen mechanosensorischen Untersuchungen betreffen (H1.3, H1.4, H1.5 und H1.6), werden hingegen abgelehnt. **Tabelle 3.7** zeigt im Folgenden zur Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten neben dem Median die Mittelwerte und Standardabweichung der Ergebnisse. Außerdem werden die Werte der Mann-Whitney-U-Tests angegeben.

Tabelle 3.7 Unterschiede der Ergebnisse der mechanosensorischen Untersuchungen zwischen OFD- und Kontrollgruppe. Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test. n : OFD = 29, Kontrolle = 30, keine fehlenden Werte. TA: Tactile Acuity, VDT: Vibration Detection Threshold, MDT: Mechanical Detection Threshold. Nach Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau $\alpha = 0,006$. * $p < 0,006$.

	Kontrollgruppe		OFD-Gruppe		Mann-Whitney-U U	p-Wert (2-seitig)
	Median (25.-75.P.)	M \pm SD (Min - Max)	Median (25.-75.P.)	M \pm SD (Min - Max)		
TA Finger (mm)	1,26 (1,09 - 1,36)	1,27 \pm 0,20 (1 - 1,68)	1,49 (1,18 - 2,06)	1,74 \pm 0,80 (1,03 - 4,29)	266,500	0,011
TA Lippe (mm)	0,56 (0,51 - 0,65)	0,59 \pm 0,13 (0,43 - 0,96)	0,80 (0,63 - 1,01)	0,92 \pm 0,46 (0,43 - 2,33)	176,500	0,000*
TA Zunge (mm)	0,56 (0,49 - 0,67)	0,57 \pm 0,11 (0,43 - 0,85)	0,75 (0,53 - 1,05)	0,85 \pm 0,39 (0,43 - 2,12)	224,000	0,001*
VDT 10 Hz (μm)	5,36 (3,48 - 8,01)	5,91 \pm 3,48 (0,64 - 15,98)	8,01 (5,05 - 9,53)	9,77 \pm 7,54 (4,01 - 35,76)	273,000	0,014
VDT 125 Hz (μm)	0,11 (0,08 - 0,16)	0,15 \pm 0,14 (0,03 - 0,71)	0,13 (0,10 - 0,23)	0,18 \pm 0,13 (0,05 - 0,64)	334,000	0,125
MDT (mN)	1,04 (0,71 - 1,28)	1,12 \pm 0,67 (0,14 - 3,01)	1,03 (0,66 - 1,59)	1,20 \pm 0,87 (0,16 - 4,34)	435,000	1,000

3.4 Vergleich der Ergebnisse der thermosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung in OFD- und Kontrollgruppe

Haupthypothese 2 (H2.1 und H2.2): Individuen mit OFD erzielen reduzierte Ergebnisse in der thermosensorischen QST im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Die Ergebnisse der thermosensorischen Untersuchungen der Individuen der OFD- und Kontrollgruppe werden im Folgenden betrachtet. Die thermosensorische QST diente der Bestimmung von CDT und WDT. Die Detektionsschwelle für Temperaturunterschiede wird in Δ °C angegeben. Die Ausgangstemperatur betrug bei jeder Messung 32 °C, was in etwa der Hauttemperatur des Unterarmes entspricht. Die Ergebnisse wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Nach Bonferronikorrektur des α -Niveaus (0,05 / 8) für multiples Testen galten p-Werte kleiner als 0,006 als signifikant. Die Ergebnisse werden mit Boxplotgraphiken dargestellt, die durch Punktdiagramme erweitert wurden. Untersuchungsergebnisse, die altersabhängig waren (siehe Kapitel 3.2.2), wurden diesbezüglich mittels multipler Regressionsanalyse untersucht.

3.4.1 Kälteerkennungsschwelle

Hypothese 2.1 (H2.1): Individuen mit OFD haben höhere CDT als Kontrollpersonen.

Die Individuen der Kontrollgruppe reagierten empfindlicher auf negative Temperaturänderungen als Individuen der OFD-Gruppe. Die Unterschiede waren signifikant ($p = 0,003$). Die Streuung der Werte der OFD-Gruppe war größer als in der Kontrollgruppe und es zeigten sich mehr Ausreißer (siehe **Abbildung 3.6**). Da sich in der linearen Regressionsanalyse in Kapitel 3.2.2 zeigte, dass das Alter Einfluss auf CDT hatte und ein Gruppenunterschied von 1,4 Jahren bestand, wurde eine multiple Regressionsanalyse mit den logarithmisch transformierten Untersuchungsergebnissen durchgeführt (siehe **Tabelle 3.8**). Im Modell 1 wird zur Referenz der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Varianz der CDT gezeigt, welcher signifikant ist ($p = 0,002$). Individuen der OFD-Gruppe haben höhere CDT-Werte. Das Bestimmtheitsmaß liegt bei 16 Prozent. Im Modell 2 wird die Prädiktorvariable *Alter* aufgenommen. Das Bestimmtheitsmaß und die Signifikanz des Modells steigen (korrigiertes $R^2 = 21$ Prozent, $p = 0,001$). Der Regressionskoeffizient des Alters liegt bei -0,09, das heißt jüngere Kinder haben höhere CDT-Werte. Beide Prädiktorvariablen haben signifikanten Einfluss auf die Varianz von CDT. Die standardisierten Regressionskoeffizienten zeigen, dass der berechnete Einfluss in etwa gleich stark ist. Die in **Abbildung 3.6** beobachteten Unterschiede zwischen OFD- und

Kontrollgruppe sind also sowohl durch die Altersunterschiede als auch durch die Gruppenzugehörigkeit zu erklären. H2.1 kann angenommen werden.

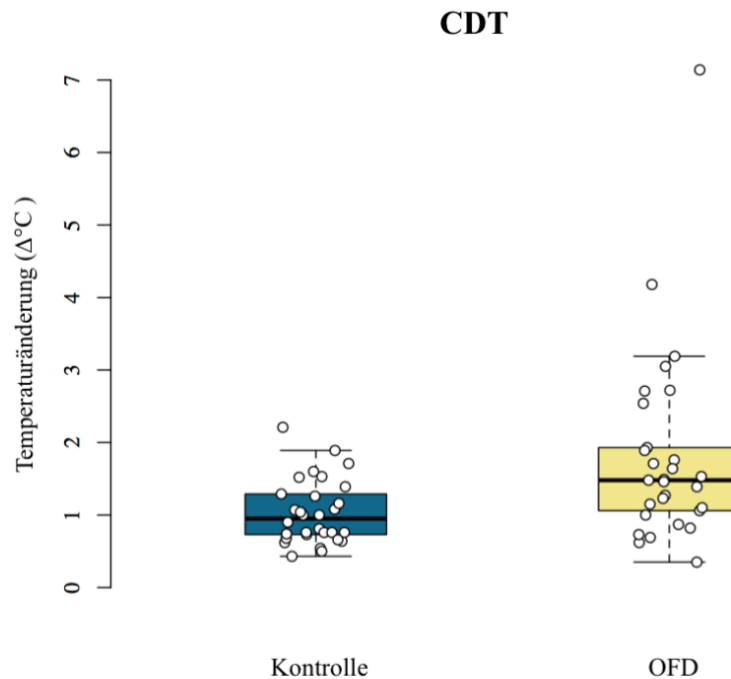


Abbildung 3.6 Boxplotdarstellung: Vergleich der CDT (Cold Detection Threshold) in Kontroll- und OFD-Gruppe. Der Temperaturänderung wird in $\Delta^\circ\text{C}$ angegeben, ausgehend von der Basistemperatur 32°C . Die Verteilung der Werte wird durch Boxplots dargestellt (Kontrollgruppe blau, OFD-Gruppe gelb). Die Einzelwerte der Individuen werden durch weiße Punkte gezeigt. In der Kontrollgruppe wurden niedrigere CDT ermittelt als in der OFD-Gruppe. Die Gruppenunterschiede sind signifikant ($p = 0,003$, $\alpha = 0,006$, korrigiert nach Bonferroni).

Tabelle 3.8 Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse. Abhängigkeit der CDT (Cold Detection Threshold) von Gruppenzugehörigkeit (OFD- oder Kontrollgruppe) und Alter der Individuen. Modell 1 zeigt die Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit. Modell 2 zeigt die Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit unter Einbezug des Alters. Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, * $p < \alpha$.

Prädiktorvariablen	Regressionskoeffizient B	Standardisierter Regressionskoeffizient	T	p-Wert (2-seitig)	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 1					0,158 ^a	
Gruppenzugehörigkeit	-0,449	-0,398	3,891	0,002*		
Modell 2						0,207 ^b
Gruppenzugehörigkeit	-0,322	-0,285	-2,257	0,028*		
Alter	-0,087	-0,298	-2,359	0,022*		

^a $p = 0,002^*$, Signifikanzwert Modell 1

^b $p = 0,001^*$, Signifikanzwert Modell 2.

3.4.2 Wärmedetektionsschwelle

Hypothese 2.2 (H2.2): Individuen mit OFD haben höhere WDT als Kontrollpersonen

Die WDT der Individuen der OFD-Gruppe waren höher als die der Kontrollpersonen. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p = 0,139$). Die Streuung der Werte der OFD-Gruppe war größer als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe wurden zwei Ausreißer beobachtet, in der OFD-Gruppe einer. H2.2 wird abgelehnt.

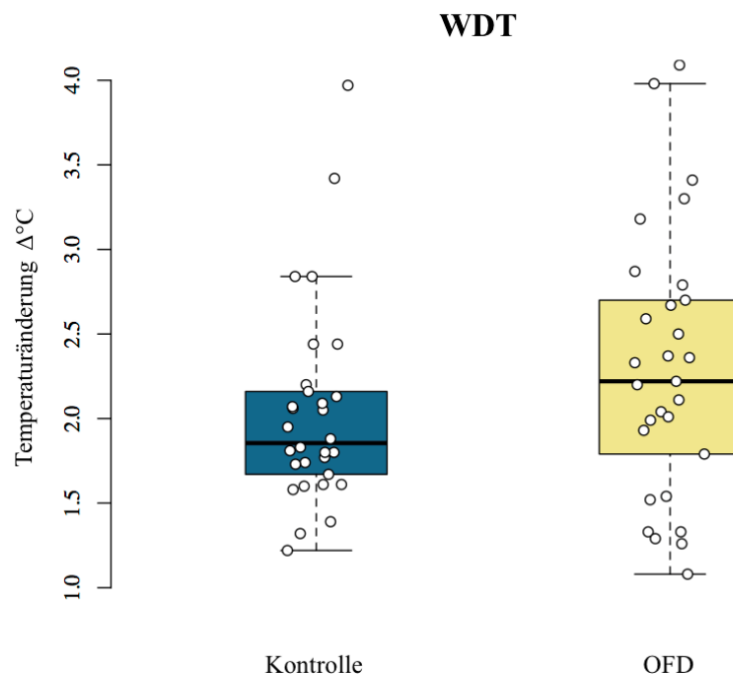


Abbildung 3.7 Boxplotdarstellung: Vergleich der WDT (Warm Detection Threshold) in Kontroll- und OFD-Gruppe. Der Temperaturänderung wird in $\Delta^{\circ}\text{C}$ angegeben, ausgehend von der Basistemperatur 32°C . Die Verteilung der Werte wird durch Boxplots dargestellt (Kontrollgruppe blau, OFD-Gruppe gelb). Die Einzelwerte der Individuen werden durch weiße Punkte gezeigt. In der Kontrollgruppe wurden niedrigere WDT ermittelt als in der OFD-Gruppe. Die Gruppenunterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,139$, $\alpha = 0,006$, korrigiert nach Bonferroni).

3.4.3 Zusammenfassung der thermosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung

H2.1 wird angenommen. Die CDT der Individuen der OFD-Gruppe war höher als die CDT der Kontrollpersonen. H2.2 wird abgelehnt. Es bestehen keine Unterschiede der WDT zwischen OFD- und Kontrollgruppe. In **Tabelle 3.9** werden zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten auch die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse angegeben.

Tabelle 3.9 Unterschiede der Ergebnisse der thermosensorischen Untersuchungen zwischen OFD- und Kontrollgruppe. Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test. n: OFD = 29, Kontrolle = 30, keine fehlenden Werte. CDT: Cold Detection Threshold, WDT: Warm Detection Threshold. Nach Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau $\alpha = 0,006$. * $p < \alpha$.

	Kontrollgruppe		OFD-Gruppe		Mann-Whitney-U	
	Median (25.-75.P.)	M \pm SD (Min - Max)	Median (25.-75.P.)	M \pm SD (Min - Max)	U	p-Wert (2-seitig)
CDT ($\Delta^\circ\text{C}$)	0,95 (0,72 - 1,32)	1,03 \pm 0,44 (0,44 - 2,21)	1,48 (1,03 - 2,24)	1,82 \pm 1,35 (0,35 - 7,14)	236,000	0,003*
WDT ($\Delta^\circ\text{C}$)	1,86 (1,66 - 2,17)	2,03 \pm 0,60 (1,22 - 3,97)	2,22 (1,67 - 2,75)	2,30 \pm 0,79 (1,08 - 4,09)	337,500	0,139

3.5 Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der OFD und den Ergebnissen der mechano- und thermosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung

Nebenhypothese 1 (NH1): Je stärker die Ausprägung der OFD ist, desto geringer ist die Performance in der mechano- und thermosensorischen QST.

Abschließend erfolgt die Betrachtung des Zusammenhanges zwischen Ausprägung der OFD-Symptomatik und Ergebnissen der mechano- und thermosensorischen QST. Hierfür wurde zunächst ein Score gebildet, der die Ausprägung der OFD quantifiziert. Die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit des Scores wurde im nächsten Schritt mittels linearer Regressionsanalyse untersucht (siehe Kapitel 3.5.2). Anschließend erfolgte die Rangkorrelation nach Spearman, um die nicht transformierten Daten mit dem OFD-Score zu korrelieren (siehe Kapitel 3.5.3).

Tabelle 3.10 Merkmale des OFD-Scores. Angaben der Häufigkeit der Merkmalsausprägungen in beiden Gruppen. Mögliche Punktwerte: 0-3. n: Anzahl der Individuen. „n gesamt“ ist teilweise kleiner als 59, da an dieser Stelle vereinzelt Untersuchungswerte fehlen. Vergleich von OFD- und Kontrollgruppe mittels exaktem Test nach Fisher. Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$. * $p < \alpha$.

Merkmal	P unktwert	Kontrollgruppe		OFD-Gruppe		n gesamt	p-Wert (2-seitig)	
		n	%	n	%			
Lippen spitzen							58	0,000*
Nicht möglich	0	0		1	3			
Stark eingeschränkt	1	0		7	24			
Leicht eingeschränkt	2	3	10	8	28			
Korrekt	3	27	90	12	41			
Lippen breit ziehen							56	0,024*
Nicht möglich	0	0		0				
Stark eingeschränkt	1	0		3	10			
Leicht eingeschränkt	2	3	10	7	24			
Korrekt	3	27	90	16	55			
Lippen spitzen und breit ziehen im Wechsel							56	0,001*
Nicht möglich	0	0		3	10			
Stark eingeschränkt	1	1	3	4	14			
Leicht eingeschränkt	2	7	23	12	41			
Korrekt	3	22	73	7	24			
Fischmaul bilden							52	0,000*
Nicht möglich	0	0		7	24			
Stark eingeschränkt	1	1	3	5	17			
Leicht eingeschränkt	2	12	40	3	10			
Korrekt	3	16	53	8	28			
Zunge nach rechts oder links bewegen							59	0,001*
Nicht möglich	0	0		0				
Stark eingeschränkt	1	1	3	4	14			
Leicht eingeschränkt	2	1	3	10	35			
Korrekt	3	28	93	15	52			
Zunge nach rechts und links im Wechsel							59	0,000*
Nicht möglich	0	0		1	3			
Stark eingeschränkt	1	1	3	2	7			
Leicht eingeschränkt	2	1	3	11	38			
Korrekt	3	28	93	15	52			
Zunge nach unten bewegen							59	0,006*
Nicht möglich	0	0		0				
Stark eingeschränkt	1	1	3	9	31			
Leicht eingeschränkt	2	9	30	3	10			
Korrekt	3	20	67	17	59			
Zunge um das Lippenrot kreisen lassen							59	0,012*
Nicht möglich	0	0		1	3			
Stark eingeschränkt	1	5	17	12	41			
Leicht eingeschränkt	2	5	17	8	28			
Korrekt	3	20	67	8	28			

3.5.1 Bildung des OFD-Scores

Zur Beurteilung des Schweregrades der vorliegenden OFD wurde ein Score gebildet. Hierfür wurde die Güte bestimmter Bewegungen von Lippen und Zunge beurteilt, die gut zwischen Kindern der Kontroll- bzw. der OFD-Gruppe unterscheiden. Diese wurden im Expertenkonsens im BoS entwickelt und festgelegt [3]. **Tabelle 3.10** zeigt die acht ausgewählten Funktionen sowie die Gruppenunterschiede der Funktionseinstufung. Pro Funktion konnten zwischen null und drei Punkten erreicht werden, null Punkte bei nicht möglicher Bewegungsausführung, ein Punkt bei stark eingeschränkter, zwei Punkte bei leicht eingeschränkter und drei Punkte bei korrekter Bewegungsausführung. Um trotz vereinzelt fehlender Werte die Einordnung aller Individuen zu ermöglichen, wurde nach Addition der Punktwerte der Mittelwert gebildet. Entsprechend reicht der Score von null bis drei Punkten. **Abbildung 3.8** stellt die Verteilung des OFD-Scores in Kontroll- und OFD-Gruppe dar. Individuen der OFD-Gruppe erreichten niedrigere OFD-Scores als Individuen der Kontrollgruppe. Auch im in **Tabelle 3.10** gezeigten Vergleich schnitten die Individuen OFD-Gruppe bei allen acht Funktionen weniger gut ab ($p < 0,05$).

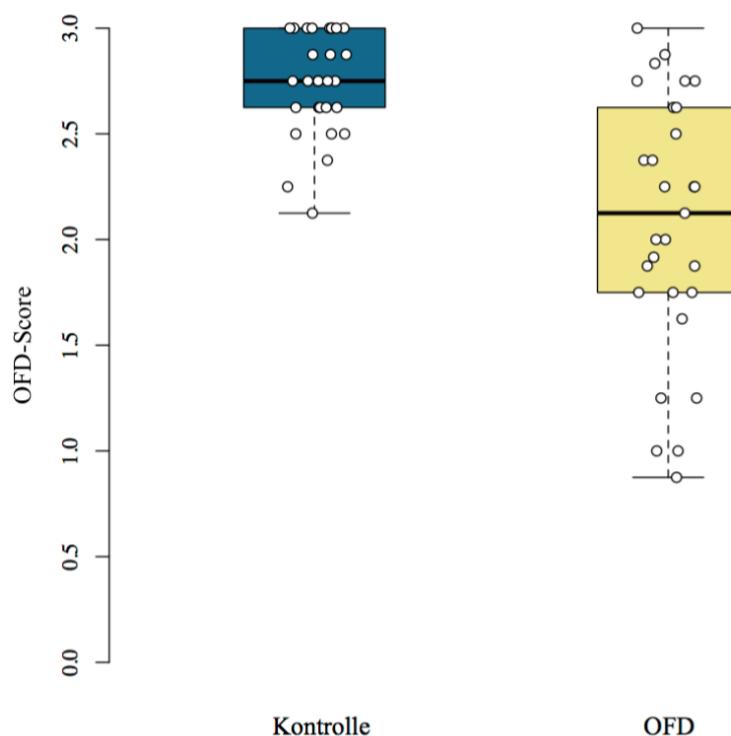


Abbildung 3.8 Boxplotdarstellung: Verteilung des OFD-Scores in Kontrollgruppe (blau) und OFD-Gruppe (gelb). Weiße Punkte zeigen die Scores der einzelnen Individuen an. In der OFD-Gruppe wurden signifikant niedrigere Scores erreicht (Median = 2,13) als in der Kontrollgruppe (Median = 2,75; Mann-Whitney-U-Test: $U = 134,000$, $p < 0,01$).

3.5.2 Einfluss von Alter und Geschlecht auf den OFD-Score

Tabelle 3.11 Abhängigkeit der Ausprägung der OFD von Alter und Geschlecht. Bestimmtheitsmaß R^2 , Regressionskoeffizient B und p -Wert mittels einfacher linearer Regressionsanalyse berechnet. Referenzkategorie des Geschlechts: Mädchen (Mädchen: Wert = 0; Jungen: Wert = 1). Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, * $p < 0,05$.

	Prädiktor	R^2	Regressionskoeffizient B	p -Wert (2-seitig)
OFD-Score	Alter	0,131	0,090	0,005*
	Geschlecht	0,161	-0,445	0,002*

Die Abhängigkeit des OFD-Scores vom Alter und Geschlecht der Individuen wurde mittels linearer Regressionsanalyse untersucht. Die Ergebnisse (siehe **Tabelle 3.11**) zeigen, dass der OFD-Score sowohl vom Alter als auch vom Geschlecht der Individuen abhängig ist. Die Scores wurden für diese Berechnung zunächst logarithmisch transformiert, um eine Normalverteilung zu erhalten. Jüngere Kinder erzielten niedrigere Werte als ältere Kinder ($r = 0,09$, $p = 0,005$). Mädchen erreichten höhere Scores als Jungen ($r = -0,445$, $p = 0,002$). Höhere Scores sprechen für bessere orofaziale Funktionen. Die Scores der Mädchen wurden anschließend mit den Werten der Jungen im Mann-Whitney-U-Test verglichen (siehe **Tabelle 3.12**).

Tabelle 3.12 Unterschiede der OFD-Scores zwischen Mädchen und Jungen. Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test. n : OFD = 29, Kontrolle = 30, keine fehlenden Werte. Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$. * $p < \alpha$.

	Weiblich	Männlich	Mann-Whitney-U	
	Median (25.-75.P.)	Median (25.-75.P.)	U	p -Wert (2-seitig)
OFD-Score	2,88 (2,63 - 3)	2,44 (1,94 - 2,75)	150,500	0,002*

3.5.3 Korrelation des OFD-Scores mit den Ergebnissen der Quantitativen Sensorischen Testung

Zur Überprüfung von NH1 erfolgte abschließend die Rangkorrelation nach Spearman von OFD-Score und Ergebnissen der mechano- und thermosensorischen QST. Hierfür wurden die nicht transformierten Werte des Scores und der Untersuchungen verwendet. **Tabelle 3.13** zeigt die Korrelationskoeffizienten sowie die zweiseitige Signifikanz der Korrelationen.

***Tabelle 3.13** Zusammenhang von OFD-Score und Ergebnissen der QST über beide Studiengruppen hinweg. Korrelationskoeffizient r_s und zweiseitiger p-Wert nach Spearman Rho berechnet. TA: Tactile Acuity, VDT: Vibration Detection Threshold, MDT: Mechanical Detection Threshold, CDT: Cold Detection Threshold, WDT: Warm Detection Threshold. Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$. * $p < \alpha$.*

	OFD-Score	
	r_s	p-Wert (2-seitig)
TA Lippe	-0,350	0,007*
TA Zunge	-0,381	0,003*
TA Finger	-0,335	0,009*
VDT 10 Hz	-0,188	0,154
VDT 125 Hz	-0,084	0,528
MDT	0,058	0,663
CDT	-0,185	0,160
WDT	-0,028	0,836

Die Analyse zeigt negative Korrelationen zwischen den OFD-Scores und dreier mechanosensorischen QST: TA Lippe, TA Zunge und TA Finger. Je kleiner die OFD-Scores waren, desto höher waren die Testwerte der TA-Untersuchungen. Das heißt, je stärker die OFD ausgeprägt war, desto schwächer war die räumliche Tastschärfe von Lippe, Zunge und Fingern. Nach Cohen handelt es sich dabei jeweils um mittelstarke Korrelationen. Zwischen OFD-Score und VDT 10 Hz, VDT 125 Hz, MDT sowie zwischen dem OFD-Score und den thermosensorischen QST zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Die Korrelation über beide Gruppen hinweg bezieht auch die Werte der Kontrollpersonen mit ein, die hohe OFD-Scores haben (siehe Bildung des OFD-Scores) und deren Werte von TA Finger und TA Lippe besser waren (siehe H1.1 und H1.2). Fraglich war, ob auch ohne Einschluss der Kontrollpersonen höhere OFD-Scores mit besserer TA zusammenhängen. Daher wurde die Korrelation in einem zweiten Schritt jeweils innerhalb der OFD- und Kontrollgruppe durchgeführt.

Tabelle 3.14 Korrelation des OFD-Scores und den Ergebnissen der QST innerhalb der Kontroll- bzw. OFD-Gruppe. Korrelationskoeffizient r_s und zweiseitiger p-Wert nach Spearman Rho berechnet. TA: Tactile Acuity, VDT: Vibration Detection Threshold, MDT: Mechanical Detection Threshold, CDT: Cold Detection Threshold, WDT: Warm Detection Threshold. Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$.

	OFD-Score			
	Kontrollgruppe		OFD-Gruppe	
	r_s	p-Wert (2-seitig)	r_s	p-Wert (2-seitig)
TA Lippe	-0,091	0,633	-0,034	0,861
TA Zunge	-0,103	0,586	-0,123	0,525
TA Finger	0,002	0,990	-0,279	0,142
VDT 10 Hz	-0,113	0,552	0,048	0,805
VDT 125 Hz	0,108	0,571	-0,060	0,756
MDT	-0,211	0,262	0,342	0,069
CDT	-0,134	0,480	0,319	0,092
WDT	0,264	0,158	0,016	0,933

Die Ergebnisse in **Tabelle 3.14** zeigen, dass die signifikanten Zusammenhänge aus **Tabelle 3.13** nicht innerhalb der einzelnen Studiengruppen reproduzierbar sind. Demnach bestehen bei Kindern mit OFD keine Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad der OFD und den Ergebnissen der QST. NH1 wird abgelehnt.

3.6 Orale Stereognosefähigkeit in OFD- und Kontrollgruppe

Nebenhypothese 2 (NH2): Die Fähigkeit der oralen Stereognose ist bei Individuen mit OFD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reduziert.

Die Güte der oralen Stereognosefähigkeit wurde im Rahmen des BoS beurteilt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3.15** dargestellt. Insgesamt sollten neun Prüfkörper erkannt werden. Wurden mehr als vier Prüfkörper erkannt, wurde die orale Stereognosefähigkeit als unauffällig eingestuft. Bei drei bis vier richtig erkannten Prüfkörpern lag eine leichte Einschränkung der oralen Stereognosefähigkeit vor und ein bis zwei Prüfkörpern eine starke Einschränkung. Beim Vergleich der Ergebnisse von OFD- und Kontrollgruppe konnte kein Gruppenunterschied festgestellt werden ($p = 0,152$). NH2 wird folglich abgelehnt.

Tabelle 3.15 Vergleich der Güte der oralen Stereognosefähigkeit in OFD- und Kontrollgruppe. Einteilung je nach Anzahl der richtig erkannten Prüfkörper. n: Anzahl der Individuen, keine fehlenden Werte. Vergleich der Gruppen mittels exaktem Test nach Fisher. Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$.

	Erkannte Prüfkörper	Kontrollgruppe		OFD-Gruppe		n gesamt	p-Wert (2-seitig)
		n	%	n	%		
Orale Stereognosefähigkeit						59	0,152
Nicht möglich	0	0		0			
Stark eingeschränkt	1-2	0		4	14		
Leicht eingeschränkt	3-4	16	53	13	45		
Unauffällig	>4	14	47	12	41		

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde das somatosensorische System von Kindern mit OFD untersucht. Hierfür wurden mechano- und thermosensorische QST im orofazialen Bereich und im Bereich der oberen Extremität durchgeführt. Ziel war, mögliche Zusammenhänge zwischen der Funktion des somatosensorischen Systems und dem Auftreten von OFD darzustellen und zu analysieren. Es zeigte sich, dass bei OFD orofazial betonte Defizite des räumlichen Auflösungsvermögens der Haut vorlagen sowie Einschränkungen der Kältewahrnehmung im Bereich des Unterarmes. Bei der Vibrationsdetektion und der mechanischen Detektionsschwelle im Bereich der Hand sowie der Wärmedetektion im Bereich des Unterarmes wurden hingegen keine Einschränkungen bei Kindern mit OFD festgestellt. Die Ergebnisse sollen zur Differenzierung und Phänotypisierung der OFD beitragen, da die OFD ein besonders heterogenes Krankheitsbild ohne pathognomonische Symptome und einheitliche Definition darstellt. Außerdem können die Ergebnisse das Verständnis der Ätiopathogenese der OFD erweitern und bereits bestehende Theorien empirisch stützen. Daraus ergibt sich außerdem die Relevanz der Ergebnisse zur evidenz-basierten Untersuchung der Wirksamkeit bestehender oder zur Entwicklung neuer Therapieverfahren. Zuletzt könnten außerdem speziell die Ergebnisse der GOT im Bereich von Lippe und Zunge zum Diskurs über die Mechanismen der orofazialen Propriozeption beitragen. Bevor die Ergebnisse der QST und ihre Bedeutung diskutiert werden, sollen zunächst die Merkmale der Stichprobe sowie die angewandte QST-Methodik betrachtet werden.

4.1 Methodik: Stichprobe

4.1.1 Alter

In die statistische Auswertung wurden die Untersuchungsergebnisse von 29 Kindern, bei denen eine OFD diagnostiziert wurde, sowie von 30 gesunden Kontrollpersonen eingeschlossen. Das Alter der Kinder lag zwischen 6;6 und 14;5 Jahren. Diese Altersspanne wurde festgelegt, da eine OFD in dieser Altersgruppe gehäuft auftritt und mit hoher Reliabilität diagnostiziert werden kann [3,20]. Die gewählte Altersspanne berücksichtigt außerdem, dass QST-Untersuchungen erst ab einem gewissen Mindestalter sinnvoll sind. Mehrere Tests der hier angewandten QST wurden in der vorliegenden Studie erstmals an Kindern durchgeführt. QST, beispielsweise nach dem umfangreichen Protokoll des DFNS, werden ab dem sechsten Lebensjahr als durchführbar und valide angesehen [122].

4.1.2 Geschlecht

Sowohl in der OFD- als auch in der Kontrollgruppe befanden sich mehr Jungen als Mädchen. Die Geschlechterverteilung war dabei in beiden Studiengruppen vergleichbar. Bisher sind keine genauen Angaben zur typischen Geschlechterverteilung der OFD verfügbar [20,32]. CAS tritt jedoch drei- bis neunmal häufiger bei Jungen als bei Mädchen auf [45]. Auch SES, die eine Schnittmenge mit OFD bilden, treten häufiger bei Jungen auf [24,125]. Jungen sind etwa zwei- bis dreimal häufiger von phonetischen Störungen betroffen als Mädchen [126]. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Geschlechterverteilung der OFD-Gruppe (6:1 Jungen im Verhältnis zu Mädchen) der tatsächlichen Verteilung der OFD näherkommt als eine ausgeglichene Geschlechterverteilung.

Verschiedene QST-Parameter können vom Geschlecht des untersuchten Individuums abhängig sein [127]. Da in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung bestanden, wird von einer vollständigen Ausführung der teilweise kontrovers diskutierten Geschlechtseinflüsse abgesehen. Mit Ausnahme der Tastschärfe im Bereich der Zunge (TA Zunge) zeigte sich in der vorliegenden Arbeit zudem keine Abhängigkeit der Ergebnisse vom Geschlecht des untersuchten Individuums. Da nur ein kleiner Teil der Stichprobe weiblich war und dies die Aussagekraft eines statistischen Vergleichs einschränkt, muss daher auch die Abhängigkeit der TA Zunge vom jeweiligen Geschlecht mit Vorsicht betrachtet werden. Bangcuyo et al. [128] konnten beispielsweise keinen Einfluss des Geschlechts auf die linguale Sensitivität messen. Chen et al. [129] stellten wiederum fest, dass die periorale Sensitivität bei Frauen höher ist als bei Männern und dass Frauen kleinste Positionsveränderungen von Lippen, Kinn und Wangen besser wahrnehmen können als Männer. Der Hypothese folgend, dass ein Zusammenhang zwischen OFD und Defiziten der somatosensorischen Sensitivität besteht, könnte hierin ein Grund dafür gesehen werden, dass Jungen häufiger von OFD betroffen sind als Mädchen. Um jedoch festzustellen, ob bei Kindern mit OFD geschlechtsspezifische Unterschiede der somatosensorischen Sensitivität bestehen, sind Studien mit einem größeren Anteil weiblicher Individuen nötig.

4.1.3 Händigkeit

Ein überproportional starkes Auftreten von Linkshändigkeit und eine verzögerte oder gestörte Lateralitätsentwicklung bei Kindern mit SES wird häufig angenommen [130]. Dies wird jedoch kontrovers betrachtet und konnte bisher nicht belegt werden [37,131]. Der Anteil an Linkshändern war in der vorliegenden Stichprobe nicht erhöht und in beiden Studiengruppen nahezu gleich

verteilt. Die vorliegenden Ergebnisse stehen im Einklang mit Autoren, die ebenfalls keine Häufung von Linkshändigkeit bei SES [132,133] oder OFD [18] feststellen.

4.1.4 Beurteilung der orofazialen Funktionen

Um die Güte der orofazialen motorischen Funktionen quantitativ zu erfassen, wurde der OFD-Score gebildet (siehe Kapitel 3.5). Er setzt sich aus acht Items des BoS zusammen, welche grundlegende Bewegungen und Funktionen von Lippen, Wangen und Zunge beurteilen und gute bis sehr gute Reliabilität aufweisen [3]. Aufgrund vereinzelt fehlender Werte wurde jeweils der Mittelwert der untersuchten Items gebildet, um eine Verzerrung des Summenscores zu minimieren und einen Vergleich der orofazialen motorischen Funktionen aller Kinder zu ermöglichen. Der Score diskriminierte signifikant zwischen Kindern mit und ohne OFD. Die numerische Erfassung des Schweregrads der OFD wurde bereits von anderen Autoren durchgeführt, beispielsweise auf Grundlage des *Nordic-Orofacial-Test-Screenings* [20,134]. Auch hier wiesen Kinder mit OFD niedrige Scores auf als Kinder ohne OFD auf.

Der OFD-Score war in der vorliegenden Arbeit sowohl abhängig vom Alter als auch vom Geschlecht der Individuen. Mit zunehmendem Alter stieg der OFD-Score, das heißt der Schweregrad der OFD nahm mit steigendem Alter ab. Diese Beobachtung entspricht beispielsweise Marquezin et al. [134], die in einem *Nordic-Orofacial-Test-Screening* von 316 Personen zwischen 6 und 16 Jahren ebenfalls beobachteten, dass sich orofaziale Funktionen mit zunehmendem Alter verbessern. Außerdem zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass Mädchen höhere Scores erzielten als Jungen und demnach bessere orofaziale Funktionen aufweisen. Dies steht im Einklang mit der zuvor beschriebenen Annahme, dass Mädchen seltener als Jungen von OFD betroffen sind (siehe Kapitel 4.1.2). Möglicherweise sprechen die niedrigeren OFD-Scores bei Jungen außerdem dafür, dass Jungen nicht nur häufiger von OFD betroffen sind, sondern auch stärkere Symptome aufweisen.

4.1.5 Ausschlusskriterien

Zur Beurteilung von Ausschlusskriterien wurden verschiedene Tests durchgeführt. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mit Hilfe der CPM nach Raven untersucht, welche eine hohe Reliabilität aufweisen [113]. Hiermit sollte vermieden werden, dass die Ergebnisse der QST durch kognitive Defizite beeinflusst werden. Der Ausschluss einer Hörstörung erfolgte nach der Leitlinie „Periphere Hörstörung im Kindesalter“ der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie [135]. Kinder mit Hörstörung wurden ausgeschlossen, da sich auditives und

somatosensorisches System beeinflussen können [97] und dies die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung erschweren würde.

4.2 Methodik: Quantitative Sensorische Testung

In der vorliegenden Arbeit wurde das somatosensorische System von Kindern, die von einer OFD betroffen sind, mit Hilfe der QST untersucht. Sowohl Mechano- als auch Thermozeption wurden dafür durch verschiedene Tests analysiert. Zur Beurteilung des mechanosensorischen Systems wurden sechs Parameter bestimmt: die räumliche Tastschärfe (*Tactile Acuity*, TA) im Bereich von Lippe, Zunge und Fingern, die Vibrationsdetektionsschwelle (*Vibration Detection Threshold*, VDT) im Bereich des kleinen Fingers bei 125 Hz und 10 Hz sowie die mechanische Detektionsschwelle (*Mechanical Detection Threshold*, MDT) im Bereich des Handrückens. Zur Beurteilung des thermosensorischen Systems wurden die Kältewahrnehmungsschwelle (*Cold Detection Threshold*, CDT) und die Wärmewahrnehmungsschwelle (*Warm Detection Threshold*, WDT) im Bereich des Unterarms ermittelt.

Ergebnisse der QST sind von zahlreichen Faktoren abhängig. Dazu zählen Testsystem, Testmethodik, Testdauer, Untersucher_in, Untersuchungsumfeld sowie Lokalisation, Abfolge und Charakteristika der Stimuli [92]. Auch können Motivation, Alter und Geschlecht des Individuums Einfluss auf die Ergebnisse haben [92]. Nur Ergebnisse standardisierter Untersuchungen mit identischem Versuchsaufbau können verglichen werden. Shy et al. [92] sowie die American Association of Electrodiagnostic Medicine [96] raten daher zur Erstellung monozentrischer Referenzwerte. Zwar entspricht die vorliegende Methodik mit Ausnahme der orofazialen Untersuchung vorhergehenden Arbeiten aus dem Max-Delbrück-Zentrum von Frenzel et al. [99], Moshourab et. al [97] und Haseleu et al. [136], diese wurden jedoch ausschließlich an Jugendlichen oder Erwachsenen durchgeführt. Für die vorliegende Studie wurde daher eine Kontrollgruppe mit 30 Kindern untersucht. Auch vergleichbare Untersuchungen anderer Forschungszentren wurden fast ausschließlich an Jugendlichen oder Erwachsenen durchgeführt. Zur Vergleichbarkeit und zur Einordnung der in der vorliegenden Arbeit angewandten QST werden zunächst die Besonderheiten und die Reliabilität der vorliegenden Methodik betrachtet.

4.2.1 Mechanosensorische Quantitative Sensorische Testung

Bestimmung der räumlichen Tastschärfe

Die TA wurde mit Hilfe der GOT bestimmt und entspricht dem maximal möglichen räumlichen Auflösungsvermögen der Haut [119]. Die GOT wurden an den Fingern mit dem TAC und an Lippe und Zunge mit den *JVP Domes* durchgeführt. Die Untersuchung der TA mittels GOT wird als reliabel, valide und objektiv angesehen [118,119,137,138]. Bleyenheuft et al. [138] zeigten, dass die Höhe der TA unabhängig vom Untersuchenden ist, selbst wenn unterschiedlich viel Kraft bei der Anwendung der *JVP Domes* aufgebracht wird. Voraussetzung war, dass die Untersuchenden eine Mindestkraft von etwa 0,4 N aufbrachten. Diese wurde erreicht, indem die Haut bei jedem Durchlauf circa 2 mm tief imprimiert wurde, was der in der Literatur üblichen Methodik für die Untersuchung der Finger mit *JVP Domes* entspricht [119,138]. Goldreich und Kanics [139] stellten zwar fest, dass die TA vom Auflagegewicht des Stimulus abhängt, jedoch untersuchten sie dies nur im Bereich von 10 bis 50 g. Bleyenheuft et al. [138] nehmen an, dass die Haut in den unteren Gewichtsbereichen nicht ausreichend deformiert und stimuliert wurde. Beim GOT von Lippe und Zunge maßen Van Boven und Johnson [140] bei einer Imprimierungstiefe von 2,5 mm bis 3,5 mm Imprimierungskräfte von 0,45 N bis 0,65 N. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass den Untersuchungsvorgaben folgend auch in der vorliegenden Studie die Haut von Lippe und Zunge ausreichend stimuliert wurde. Auch bei der Untersuchung der Finger war von einer ausreichenden Stimulation der Haut auszugehen, da der in der vorliegenden Studie angewandte TAC die Haut bei regelrechter Anwendung durch sein gesamtes Eigengewicht von 233 g imprimiert [98]. Durch die Einhaltung der jeweiligen Untersuchungsvorgaben und durch Wiederholung der Versuche ist daher davon auszugehen, dass die in der vorliegenden Studie ermittelten TA-Werte unabhängig vom Untersuchenden und somit vergleichbar sind.

Zu beachten ist, dass die durch GOT ermittelte TA und die durch Zwei-Punkt-Diskriminatoren ermittelte Zweipunktschwelle nicht vergleichbar sind, da die letztere Untersuchung verschiedene nicht-räumliche Hinweise birgt [141,142]. Beispielsweise ist die Gesamtzahl aktivierter Fasern und Entladungen bei Stimulation mit zwei Punkten größer als durch einen Punkt [118,141], wodurch leichter unterschieden werden kann, ob ein oder zwei Punkte aufgesetzt wurden. Außerdem kann eine nur minimal zeitversetzte Applikation zweier Punkte die Wahrnehmung dieser erleichtern und das Ergebnis beeinflussen [118,143]. Ein Zwei-Punkt-Diskriminator wurde daher nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung eingesetzt. Außerdem werden

Zweipunktschwellen anderer Autoren nicht mit den vorliegenden Ergebnissen der GOT verglichen.

Bestimmung der Vibrationsdetektionsschwellen

Die Bestimmung der VDT kann mit zahlreichen Testverfahren durchgeführt werden. Gandi et al. [144] erstellten 2011 ein Review über diverse gängige Verfahren. Ein unmittelbarer Vergleich der Verfahren ist schwer möglich, da sie bezüglich Testsystem, Lokalisation und Größe des Testareals sowie Frequenz, Amplitude und Verlauf der Vibrationsstimuli variieren [144]. Marioka und Griffin [145] zeigten, dass die VDT außerdem stark von der gewählten psychophysikalischen Testmethode abhängt. Es besteht kein Konsens darüber, welches System und welche psychophysikalische Testmethode am besten geeignet ist, um die VDT zu beurteilen [144]. In der vorliegenden Studie wurde die VDT nach dem Aufbau und Protokoll von Moshourab et al. [98] untersucht. Intensität, Dauer und Abfolge der Vibrationsstimuli können mit diesem System individuell programmiert werden, wobei Frequenzen zwischen 1 und 500 Hz mit Amplituden zwischen 5 nm und 90 µm gewählt werden können [98]. Dies ermöglicht die differenzierte Untersuchung von Meißner- und Pacini-Rezeptoren, da diese durch unterschiedliche Frequenzbereiche aktiviert werden. Vorgefertigte Systeme wie das CASE-IV-System oder das Medoc-System eignen sich nur für ausgewählte Stimuli und Testprotokolle [98]. Die Reliabilität der Bestimmung der VDT 10 mit dem hier angewandten System wurde bisher nicht beschrieben, die Bestimmung der VDT 125 Hz wird jedoch als reliabel angesehen [98], und der Einsatz des Systems hat sich bereits in mehreren Untersuchungen bewährt (siehe Haseleu et al. [136] und Moshourab et al. [97]). Aufgrund der oben beschriebenen Faktoren und des Alters der Stichprobe werden die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung nur mit der jugendlichen Kontrollgruppe von Moshourab et al. [97] und der internen Kontrollgruppe verglichen.

Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle

Die Bestimmung der MDT mittels von-Frey-Filamenten des Optihair-2-Sets stellt ein reliables und validiertes Testverfahren dar, welches Teil des QST-Protokolls des DFNS ist [85,86,146]. Auch die Bestimmung der MDT mittels der ebenfalls in der vorliegenden Studie angewandten Touch Test Sensory Evaluators ist reliabel [121]. Der Einsatz von Filamenten verschiedener Hersteller erfolgte, da die von-Frey-Filamente des Optihair-2-Sets nur zu Beginn der Untersuchungen verfügbar waren. Beim Vergleich von selbstangefertigten und kommerziell erwerblichen von-Frey-Filamenten wurde gezeigt, dass sich die Untersuchungsergebnisse verschiedener

von-Frey-Filamente vergleichen lassen [147]. In der vorliegenden Studie ist zu beachten, dass mit dem feinsten Filament der Touch Test Sensory Evaluators (0,08 mN) geringfügig schwächere Stimuli als mit dem feinsten Filament des Optihair-2-Sets (0,25 mN) appliziert werden konnten. Jedoch war nur jeweils ein Kind aus der OFD- und der Kontrollgruppe, welches mit den Optihair-2-Sets untersucht wurde, in der Lage, das feinste Filament des Optihair-2-Sets mehrfach wahrzunehmen. Es ist demnach nicht anzunehmen, dass sich der geringfügige Unterschied der beiden feinsten Filamente bedeutsam auf die Untersuchungsergebnisse der Gruppen ausgewirkt hat. Dennoch sollten die Werte der MDT unter den angeführten Gesichtspunkten nur orientierend betrachtet werden.

4.2.2 Thermosensorische Quantitative Sensorische Testung

Zur Untersuchung der Detektionsschwellen für Temperaturveränderungen wurde das TSA-II-System (Medoc Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel) am volaren Unterarm eingesetzt. Die Reliabilität des Testsystems wurde unter anderem von Meier et al. [148] in einer Studie mit 101 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren untersucht und als gut bewertet. Beim Vergleich thermaler Detektionsschwellen verschiedener Arbeiten ist insbesondere auf Übereinstimmung der psychophysikalischen Testmethodik und der Größe der angewandten Thermoden zu achten. Bei Verwendung des Staircase-Verfahrens werden niedrigere Detektionsschwellen gemessen als bei Verwendung der Grenzwertmethode [148]. Gleiches gilt für die Verwendung großer Thermoden im Vergleich zu kleinen Thermoden, da die thermalen Detektionsschwellen von der räumlichen Summation der Signale der erregten Afferenzen abhängen [94,149].

4.2.3 Altersabhängigkeit der Parameter der Quantitativen Sensorischen Testung

QST-Parameter können von der Altersgruppe der Individuen abhängig sein [127,128,150–153]. Wie stark der Einfluss des Alters auf die somatosensorischen Fähigkeiten ist, bleibt allerdings vor allem bezüglich des Kindes- und Jugendalters Gegenstand der Forschung [85,123,127]. Bei der folgenden Diskussion der Ergebnisse der mechano- und thermosensorischen QST wird besonderes Augenmerk auf mögliche Alterseinflüsse gelegt, einerseits, da sich Referenzwerte vergleichbarer Arbeiten größtenteils auf ältere Personengruppen beziehen, und andererseits, da in der vorliegenden Arbeit nach Ausschluss unvollständiger Datensätze ein geringer Altersunterschied zwischen OFD- und Kontrollgruppe bestand.

4.3 Ergebnisse der mechanosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung

Kinder, die von OFD betroffen sind, zeigten in der vorliegenden Arbeit signifikante Einschränkungen der TA im orofazialen Bereich. Die TA im Bereich der Finger war ebenfalls reduziert, jedoch nicht signifikant. Bei den verbleibenden mechanosensorischen Parametern (VDT 10 Hz, VDT 125 Hz und MDT) zeigten sich nur diskrete Unterschiede zwischen Individuen der OFD- und Kontrollgruppe. Im Folgenden werden VDT und MDT betrachtet, bevor die Diskussion der reduzierten TA erfolgt.

Vibrationsdetektionsschwellen

Die Schwellen der Vibrationsdetektion wurden bei 10 Hz und 125 Hz am kleinen Finger der dominanten Hand untersucht. Dieser Bereich wurde gewählt, da zur Erstellung eines umfassenden somatosensorischen Profils auch die Untersuchung der nicht-orofazialen Bereiche von Interesse war und außerdem ein vor Ort etabliertes QST-Protokoll eingesetzt werden sollte. Die Vibrationsdetektionsschwellen wurden jedoch nicht im orofazialen Bereich untersucht, da das verfügbare Untersuchungssystem nur im Bereich der Finger und Zehen eingesetzt werden kann [98] und da ein noch umfangreicheres Untersuchungsprotokoll mit weiteren Untersuchungssystemen hinderlich für die Konzentrationsfähigkeit und Motivation der Studienteilnehmer gewesen wäre.

In der statistischen Analyse zeigte sich, dass der deutliche Trend eines Unterschiedes der VDT 10 Hz zwischen OFD- und Kontrollgruppe auf den Altersunterschied der Gruppen von 1,4 Jahren zurückzuführen war. Die VDT 125 Hz zeigte keine Altersabhängigkeit. Auch Bernstein et al. [154] beobachteten, dass die VDT nur im Bereich niedriger Frequenzen mit zunehmendem Alter sinkt. Dies ist womöglich darauf zurückzuführen, dass die Reizschwelle des RAI-Kanals (niedrige Frequenzen) im Gegensatz zum PC-Kanal (hohe Frequenzen) nicht von räumlicher Summation und damit nicht von einer möglichen wachstumsbedingten Dichteabnahme der Mechanorezeptoren beeinflusst wird [155–157] (siehe hierzu auch unten *Räumliche Tastschärfe*). Peters und Goldreich [156] nehmen daher an, dass sich die Sensitivität für niederfrequente Vibrationen mit zunehmendem Alter aufgrund zentraler Reifungsprozesse erhöht, während sich periphere und zentrale Reifungsprozesse bei der Wahrnehmung hochfrequenter Vibrationen ausgleichen. Der Vergleich der VDT der Kinder der vorliegenden Studie mit der VDT Jugendlicher steht damit weitestgehend im Einklang. Moshourab et al. [97] untersuchten die VDT

analog zu dieser Studie an 111 gesunden Jugendlichen im Alter von 14 bis 19 Jahren. Die VDT 10 Hz lag bei Moshourab et al. [97] deutlich unter der VDT 10 Hz der vorliegenden Kontrollgruppe (3,66 μm vs. 5,91 μm). Dies entspricht der zuvor beschriebenen Erhöhung der Sensitivität für niederfrequente Vibrationen mit Zunahme des Alters. Darüber hinaus wäre zu erwarten, dass die VDT 125 Hz der vorliegenden Studie im Bereich der VDT 125 Hz von Moshourab et al. [97] liegt. Jedoch liegt nur der Median und nicht der Mittelwert der vorliegenden Ergebnisse im Bereich des Mittelwertes von Moshourab et al. [97] (keine Angabe des Medians). Dies ist vermutlich auf die kleine Gruppengröße der vorliegenden Untersuchung zurückzuführen, welche zu einer Verzerrung des Mittelwertes durch Ausreißer führen kann [124].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der vorliegenden Untersuchung zwar eine der Literatur entsprechende Zunahme der Sensitivität für niederfrequente Vibrationen mit Zunahme des Alters festgestellt wurde, jedoch kein Zusammenhang zwischen der vibrotaktilen Sensitivität und dem Auftreten von OFD. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass diese nur im Bereich des kleinen Fingers untersucht wurde. Die vibrotaktile Sensitivität des orofazialen Bereiches kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht beurteilt werden, da es sich um verschiedene Dermatome handelt und sich die Wahrnehmung vibrotaktiler Stimuli in beiden Bereichen unterscheidet. Im orofazialen Bereich konnten bisher im Gegensatz zum Bereich der Finger keine PC-Afferenzen nachgewiesen werden, sondern ausschließlich RAI-Afferenzen [76,77]. RAI-Afferenzen sind empfindlich für kleinste Bewegungen der Hautoberfläche im niederfrequenten Bereich und sind beispielsweise für die Griffkontrolle (*Slip and Grip*) zuständig [65,71]. Damit spielen sie eine wichtige Rolle für die exakte Berechnung der beim Greifen erforderlichen statischen Muskelkraft und für die koordinierte Durchführung korrigierender, dynamischer Bewegungen. Die Dichte der RAI-Afferenzen ist in Bereichen, die zum Ertasten und Manipulieren von Objekten eingesetzt werden, besonders hoch [62,77]. Neben der unbehaarten Haut der Fingern zählt dazu auch der vordere Teil der Zunge [62,77]. Möglicherweise werden daher auch die motorischen Funktionen des orofazialen Bereiches von der Funktion der RAI-Afferenzen beeinflusst. Nordin und Thomander [158] sowie auch Barlow und Bradford [159] stellten fest, dass die Erregung fazialer kutaner Mechanorezeptoren durch niederfrequente Vibrationen zur Aktivierung der darunterliegenden Gesichtsmuskeln führt. Veränderungen der orofazialen vibrotaktilen Sensitivität könnten demnach für die Ätiopathogenese der OFD relevant sein, aber auch für deren Phänotypisierung und Therapie. Die Untersuchung der VDT erfolgte aus oben genannten Gründen nicht im orofazialen Bereich und ist daher für zukünftige Studien von besonderem Interesse.

Mechanische Detektionsschwelle

Die MDT wurde mit von-Frey-Filamenten im Bereich des Handrückens untersucht und war bei Kindern mit OFD nicht erhöht. Dieser Bereich wurde gewählt, da dies dem bereits vor Ort etablierten QST-Protokoll entsprach und die Untersuchung der Körperperipherie von Interesse war (siehe auch oben *Vibrationsdetektionsschwellen*). Von der zusätzlichen Untersuchung des orofazialen Bereiches wurde aufgrund des bereits großen zeitlichen Umfangs der Untersuchungen abgesehen.

Die Höhe der MDT wird vor allem von kutanen Mechanorezeptoren mit schnell adaptierenden Afferenzen (RAI- und PC-Afferenzen) bestimmt [160]. Die Funktion dieser Afferenzen war auch bei der Untersuchung der VDT 10 Hz (RAI) und VDT 125 Hz (PC) im Bereich des kleinen Fingers unauffällig. Damit stehen die vorliegenden Ergebnisse der MDT- mit den vorliegenden Ergebnissen der VDT-Untersuchungen im Einklang. Referenzwerte aus weitestgehend vergleichbaren Untersuchungen liegen einerseits vom DFNS [123,127] vor und andererseits von Moshourab et al. [97]. Die Werte des DFNS von 7- und 14-Jährigen (0,53 mN bzw. 0,62 mN) [127] und von 6- bis 16-Jährigen (0,25 mN) [123] liegen deutlich unter den Werten der vorliegenden Studie. Die vorliegenden Werte liegen hingegen im Bereich der Werte der 14- bis 19-Jährigen (1,13 mN) von Moshourab et al. [97]. Eine Altersabhängigkeit der MDT wurde weder in der vorliegenden Studie festgestellt, noch in den Untersuchungen des DFNS (Altersspektrum: 6–16 Jahre [123,127]). Die zuvor beschriebene Altersabhängigkeit des RAI-Kanals beeinflusst die MDT möglicherweise nicht, da die MDT von verschiedenen mechanosensorischen Afferenzen abhängt [160]. Die deutlichen Unterschiede der MDT zwischen den Referenzwerten des DFNS und der vorliegenden Arbeit bzw. den Werten von Moshourab et al. [97] betonen die Notwendigkeit laborinterner Referenzgruppen, um mögliche einflussnehmende Faktoren wie Untersucher_in, Untersuchungsumfeld sowie Unterschiede eingesetzter Testsets einschätzen und kontrollieren zu können.

Zwar kann bei OFD von keiner Veränderung der MDT im Bereich des Handrückens ausgegangen werden, jedoch bedeutet dies nicht, dass die MDT auch im orofazialen Bereich unauffällig ist. Zusammenhänge zwischen eingeschränkter MDT im orofazialen Bereich und eingeschränkten orofazialen Funktionen wurden beispielsweise von Lemke et al. [161] gezeigt. Sie untersuchten kieferchirurgische Patient_innen sechs Monate nach einer Operation am Unterkiefer mit von-Frey-Filamenten. Etwa ein Drittel der Patient_innen mit Hypästhesien hatten schwerwiegende Probleme mit mindestens einer orofazialen Funktion. Am häufigsten lagen Probleme beim Kauen und

Küssen vor. Daher ist die Bestimmung der MDT im orofazialen Bereich zur Vervollständigung des somatosensorischen Profils von Kindern mit OFD in zukünftigen Studien sinnvoll.

Räumliche Tastschärfe

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten, dass die TA bei Kindern mit OFD im orofazialen Bereich signifikant schwächer ausgeprägt ist als bei gesunden Kontrollpersonen. Auch im Bereich der Finger zeigten sich entsprechende Trends. Die statistischen Berechnungen zeigten keine Altersabhängigkeit der Ergebnisse. Inwieweit TA-Werte vom Alter des Individuums abhängen, ist jedoch nicht abschließend geklärt. Untersuchungsergebnisse von Bleyenheuft et al. [151,162] sprechen dafür, dass die TA bis zu einem Alter von etwa 10 Jahren zunimmt. Peters und Goldreich [156] konnten keine altersbedingte Veränderung der TA der Finger im Kindes- und Jugendalter feststellen. Allerdings stellten sie fest, dass die TA umso schwächer war, je größer der untersuchte Finger war. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Dichte der mechanosensorischen Innervation von der Größe der Finger abhängt [156,163]. Bolton et al. [163] zeigten in Biopsaten von kleinem Finger und großem Zeh, dass die Dichte von Meissner-Rezeptoren einerseits mit der Größe der Finger abnimmt und andererseits vom Kindes- zum Erwachsenenalter nachlässt. Vergleichbare Untersuchungen der kleineren Merkel-Zell-Rezeptoren, die die TA vermitteln, wurden bisher nicht durchgeführt [156]. Peters und Goldreich [156] nehmen an, dass auch die Dichte dieser Rezeptoren mit zunehmendem Alter abnimmt und somit das periphere räumliche Auflösungsvermögen der Haut nachlässt. Sie vermuten, dass dieser Prozess im Kindes- und Jugendalter jedoch durch zentrale neuronale Reifungsprozesse ausgeglichen wird [156]. Die Forscher sehen die Ergebnisse von Bleyenheuft et al. [151,162] nicht im Widerspruch zu ihren Ergebnissen und schließen einen Peak der TA zu Beginn der zweiten Lebensdekade nicht aus. Darüber, dass das räumliche Auflösungsvermögen der Haut im Erwachsenenalter abnimmt, besteht weitestgehend Konsens, auch wenn die entsprechenden Untersuchungen mit unterschiedlichen Systemen erfolgten [128,139,143,151,152]. Beim Vergleich der TA Finger der vorliegenden Kontrollgruppe mit den Ergebnissen von Moshourab et al. [97] zeigte sich den zuvor genannten Autoren entsprechend, dass die TA Finger der 6- bis 14-Jährigen deutlich über der der 16- bis 19-Jährigen liegt.

Die TA von Lippe und Zunge der vorliegenden Kontrollgruppe lässt sich nur annähernd mit den Werten von Erwachsenen anderen Untersuchungen vergleichen. Van Boven und Johnson [118,119] und Wohlert [143] setzten zwar ebenfalls *JVP Domes* ein, jedoch wurden

unterschiedliche Testprotokolle angewandt. Die TA der Erwachsenen ist vermutlich daher nicht wie zu erwarten höher als die TA der vorliegenden Kontrollgruppe, sondern gleich hoch. Die TA Lippe und Finger der vorliegenden OFD-Gruppe war allerdings deutlich schwächer als die von Van Boven und Johnson [118,119] und Wohlert [143]. Zusammenfassend ist also auch in Anbetracht der Literatur davon auszugehen, dass die signifikante Einschränkung der TA Lippe und Zunge bei OFD weniger auf den diskreten Altersunterschied der Gruppen von 1,4 Jahren zurückzuführen ist, sondern auf das Vorliegen der OFD.

Die Unterschiede der TA Finger zwischen OFD- und Kontrollgruppe waren zwar auf dem nach Bonferroni korrigierten α -Niveau nicht signifikant, jedoch war die TA Finger bei OFD auch im Vergleich zu anderen Untersuchungen erhöht. Die Werte der vorliegenden Kontrollgruppe entsprechen den Ergebnissen von Bleyenheuft et al. [151] und liegen etwas über den Ergebnissen von Peters und Goldreich [156]. Die Werte der OFD-Gruppe liegen hingegen über den Werten von Bleyenheuft et al. [151], über denen von Peters und Goldreich [156] und auch über der etwas älteren Kontrollgruppe von Moshourab et al. [97]. Kinder mit OFD zeigten also auch im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen anderer Forschungsgruppen eine schwächere TA im Bereich der Finger. Dies bekräftigt, dass die OFD die wahrscheinlichste Ursache des beobachteten Trends darstellt.

4.3.1 Interpretation der mechanosensorischen Defizite

Der orofaziale Bereich und die Fingerbeeren gehören zu den mechanosensorisch am dichtesten innervierten Hautbereichen des Körpers und werden überproportional stark im somatosensorischen Kortex repräsentiert [100]. Die Auflösung räumlicher mechanischer Stimuli ist in diesen Bereichen besonders hoch, wobei das Auflösungsvermögen von Lippen und Zunge das der Finger noch deutlich übertrifft [64], wie auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigten. Van Boven und Johnson [118] stellten fest, dass die Ergebnisse von GOT-Untersuchungen am zuverlässigsten widerspiegeln, wie weit die somatosensorische Regeneration nach einer Verletzung des Nervus trigeminus vorangeschritten war. GOT-Untersuchungen waren diesbezüglich den darüber hinaus durchgeführten Tests, wie beispielsweise der Bestimmung der VDT und MDT, aber auch der Temperatur- und Schmerzwahrnehmung, überlegen. Der GOT war der einzige Test, dessen Ergebnisse erst unauffällig waren, sobald die Proband_innen keine subjektiven sensorischen Defizite mehr angaben. Bei gesunden Proband_innen liegen die Ergebnisse von GOT an der Grenze des theoretisch möglichen Auflösungsvermögens, welches durch die Dichte der Merkel-Zell-

Rezeptoren bzw. SAI-Afferenzen bestimmt wird [64]. GOT-Untersuchungen können folglich besonders sensitiv somatosensorische Defizite aufdecken. In der vorliegenden mechanosensorischen QST fielen Kinder, die von OFD betroffen sind, durch isolierte, orofazial betonte Defizite in den GOT-Untersuchungen auf. Vorstellbar ist, dass bei OFD neben der orofazial reduzierten TA auch VDT, MDT, CDT oder WDT im orofazialen Bereich eingeschränkt sind. Dies sollte in zukünftigen Studien überprüft werden, auch wenn diese Untersuchungen möglicherweise weniger sensitiv als GOT somatosensorische Defizite aufdecken.

Im Folgenden wird erstens diskutiert, warum Kinder mit OFD bei der Untersuchung der oralen Stereognosefähigkeit keine Auffälligkeiten zeigten. Zweitens wird betrachtet, welche Schlüsse sich aufgrund der vorliegenden Ergebnisse für die Ätiopathogenese der OFD ziehen lassen, und drittens, warum kutane Mechanorezeptoren im orofazialen Bereich möglicherweise die Funktion klassischer Propriozeptoren ersetzen.

Untersuchung der oralen Stereognosefähigkeit

Die orofaziale Sensitivität wurde in der vorliegenden Arbeit nicht nur durch GOT beurteilt, sondern auch durch die Untersuchung der oralen Stereognosefähigkeit im Rahmen des BoS. Dahan [10] (n=40) und Dahan et al. [30] (n=50) zeigten, dass die orale Stereognosefähigkeit zwischen Kindern mit und ohne OFD diskriminiert. Auch in Untersuchungen von Speirs und Maktabi [164] (n=79) zeigten sich diesbezüglich Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne phonetischen Störungen. In der vorliegenden Studie unterschied die orale Stereognosefähigkeit jedoch nicht zwischen Individuen der OFD- und Kontrollgruppe. Kinder mit OFD zeigten zwar deutliche Defizite der oralen Stereognosefähigkeit, jedoch lagen auch bei den Kindern der Kontrollgruppe leichte Defizite vor. Einerseits ist möglich, dass die Größe der vorliegenden Stichprobe zu klein war, um signifikante Unterschiede aufzudecken. Jedoch lagen die Stichproben der oben genannten Studien etwa im gleichen Größenbereich wie die vorliegende Stichprobe. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Untersuchung durch ihre Komplexität bei gesunden Kindern fälschlicherweise zu auffälligen Ergebnissen führt. Die Aussagekraft der Untersuchung könnte bezüglich der Beurteilung der oralen Sensitivität eingeschränkt sein, da sie neben der Leistung des somatosensorischen Systems verschiedene höhere Funktionen des zentralen Nervensystems beansprucht. Der Prüfkörper stimuliert unterschiedliche Rezeptoren der Mundhöhle, deren Signale zentral mit visuellen und taktilen Erinnerungen verknüpft werden müssen [30]. Nur wenn Wahrnehmung und Erinnerungen erfolgreich diskriminiert und integriert werden, kann die Form des Prüfkörpers identifiziert werden [53]. In einer Studie von Engelen und

van der Bilt [165] zeigte sich den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entsprechend ebenfalls keine Korrelation zwischen oraler Stereognosefähigkeit und Zweipunktschwelle. Sie schlussfolgern, dass das hohe Auflösungsvermögen der Zunge alleine nicht genügt, um gute Ergebnisse bei der Untersuchung der oralen Stereognosefähigkeit zu erzielen. Sie zeigten außerdem, dass die orale Stereognosefähigkeit nicht mit der Güte von Kaubewegungen korreliert [165]. Zwar widersprechen die vorliegenden Ergebnisse nicht der Annahme von Dahan et al. [9,10], dass eine verminderte sensorische Wahrnehmung der Mundhöhle mit der Entwicklung einer OFD zusammenhängt. Jedoch ist unklar, wie geeignet die Untersuchung der oralen Stereognosefähigkeit zur Diagnostik somatosensorischer Defizite der Mundhöhle ist. Möglicherweise eignet sich die Bestimmung der TA besser zur gezielten Diagnostik somatosensorischer Defizite.

Somatosensorische Defizite als mögliche Ursache orofazialer Funktionsstörungen

Eine mögliche Erklärung für Zusammenhänge zwischen Defiziten der orofazialen Somatosensorik und der OFD ist in aktuellen Theorien und Modellen der Sprachentwicklung zu sehen, wie beispielsweise im Computersimulationsmodell DIVA (siehe Guenther [56] sowie Tourville und Guenther [57]). Nach DIVA beruht die Kontrolle der Motorik der Artikulationsorgane auf dem Zusammenspiel von Feedforward-Kontrollsystem und sensorischem Feedback-Kontrollsystem. Das Feedback-Kontrollsystem umfasst auditorische, taktile und propriozeptive Afferenzen. Weichen die Signale der sensorischen Afferenzen vom erwarteten sensorischen Feedback ab, werden Fehlermeldungen zum Feedback-Kontrollsystem im prämotorischen Kortex geleitet. Dieses wandelt die Fehlermeldungen in korrigierende motorische Befehle um, die zum Feedforward-Kontrollsystem im motorischen Kortex projiziert werden. Die sensorische Feedback-Kontrolle ist dabei sowohl für das Erlernen koordinierter Bewegungen der orofazialen Muskulatur elementar als auch für die Ausführung bereits erlernter Bewegungen. Insbesondere die Bedeutung des somatosensorischen Feedbacks für die Sprachproduktion wurde bereits mehrfach betont. Nasir und Ostry [166] sowie auch Gracco und Abbs [105] zeigten durch experimentelle Manipulation von Sprechbewegungen, dass somatosensorische Afferenzen, auch unabhängig von auditorischen Afferenzen, essentiell für die Sprachproduktion sind. Terband und Maassen [167] erstellten auf Grundlage von Computersimulationen mit DIVA die Hypothese, dass bei CAS zwei Kerndefizite möglich sind: vermindertes somatosensorisches Feedback oder erhöhtes neuronales Rauschen (*Neural Noise*). Vermindertes somatosensorisches Feedback könnte zu fehlerhaften Befehlen im Feedforward-Kontrollsystem führen. Erhöhte spontane Grundaktivität des

Nervensystems könnte sowohl die Feedforward-Kontrolle als auch die sensorische Feedback-Kontrolle stören. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die Hypothese, dass vermindertes somatosensorisches Feedback ein Kerndefizit von CAS darstellt und maßgeblich an dessen Ätiopathogenese beteiligt ist. Aufgrund der Schnittmenge von CAS und OFD (siehe Kapitel 1.1.5) und aufgrund der vorliegenden Ergebnisse, die für eine verminderte orofaziale somatosensorische Sensitivität bei OFD sprechen, stellt vermindertes somatosensorisches Feedback möglicherweise auch ein Kerndefizit der OFD dar. Zwar beziehen sich die oben genannten Autoren insbesondere auf die motorische Kontrolle der Sprachproduktion und damit auf die orofaziale Sekundärfunktionen Artikulation und Phonation, jedoch ist davon auszugehen, dass die grundlegenden Mechanismen für die Steuerung der orofazialen Muskulatur auch für die orofazialen Primärfunktionen gelten. So sind beispielsweise auch Saugen, Beißen, Schlucken oder Kauen auf die exakte räumliche und zeitliche Koordination der orofazialen Muskulatur angewiesen [101]. Möglicherweise sind die Primärfunktionen des orofazialen Bereiches sogar noch stärker vom somatosensorischen Feedback abhängig als die Sekundärfunktionen, da Saugen, Beißen, Kauen und Schlucken keine auditorischen Ziellaute produzieren und die Rolle des auditorischen Feedbacks dadurch in den Hintergrund treten würde. Die beobachtete mechanosensorische Hypästhesie im orofazialen Bereich könnte somit eine wichtige Rolle in der Ätiopathogenese der OFD spielen, sowohl bezüglich gestörter Primär- als auch bezüglich gestörter Sekundärfunktionen, und OFD somit einerseits begünstigen und andererseits erhalten.

Betrachtung der propriozeptiven Bedeutung kutaner Mechanorezeptoren

Somatosensorisches Feedback beruht auf der Erregung taktiler und propriozeptiver Afferenzen von Haut, Organen, Muskeln und Gelenken [67,168,169]. Die anatomisch-histologischen Grundlagen der orofazialen Propriozeption sind dabei bis heute Gegenstand der Forschung. Die mimische Muskulatur enthält, mit Ausnahme des Platysmas [170], keine klassischen Propriozeptoren im Sinne von Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorganen [101,171]. In der Kaumuskulatur und in Teilen der hyoidalen Muskulatur konnten hingegen klassische Propriozeptoren nachgewiesen werden [169,171,172]. Die propriozeptive Sensitivität der mimischen Muskulatur ist interessanterweise dennoch ausgesprochen hoch und akkurater als die des Kiefergelenkes [68]. Mehrfach wurde nahegelegt, dass die Funktion klassischer Propriozeptoren im orofazialen Bereich teilweise durch kutane Mechanorezeptoren ersetzt wird. Trulsson et al. [76,77] zeigten, dass kutane Mechanorezeptoren der Gesichtshaut, der Lippen und der Wangenschleimhaut auf Berührung durch benachbarte orofaziale Strukturen, auf durch

Artikulation erzeugte Luftdruckveränderungen sowie auf Dehnung des Gewebes bei Bewegung reagieren. Connor und Abbs [173] stellten fest, dass periorale kutane Mechanorezeptoren durch kleinste Veränderung der Hautspannung aktiviert werden und sensibel für Richtung, Geschwindigkeit und Umfang von Bewegungen sind. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen dafür, dass kutane Mechanorezeptoren wichtige propriozeptive Funktionen erfüllen. Bei Kindern, bei denen Störungen der Funktion kutaner Mechanorezeptoren festgestellt wurden, lagen Störungen der Steuerung der orofazialen Muskulatur vor. Kutane Mechanorezeptoren können jedoch nicht alle Eigenschaften klassischer Propriozeptoren ersetzen. Beispielsweise sind sie nicht in Reihe, sondern parallel zur Muskulatur ausgerichtet [68]. Daher können sie nicht gleichzeitig Informationen über die Geschwindigkeit einer Muskelkontraktion und über die Länge eines Muskels vermitteln [68]. Außerdem wurde festgestellt, dass die Aktivität kutaner Mechanorezeptoren bei anhaltender willkürlichen Kontraktion der orofazialen Muskulatur abnimmt [101,174]. Neueste neurowissenschaftliche Untersuchungen der Sprachprogrammierung könnten dies jedoch erklären. Conant et al. [175] untersuchten die Aktivität der für die Artikulation zuständigen somatosensorischen Kortexareale während der Produktion von Vokalen. Die neuronale Aktivität war während Anfang und Ende eines Vokals hoch und während des konstanten Anteils eines Vokals niedrig. Dies spreche dafür, dass die Steuerung von Positionsveränderungen der Artikulationsorgane wichtiger als die permanente Kontrolle statischer Positionen ist [175]. Diese Beobachtung könnte die abnehmende Aktivität der kutanen Mechanorezeptoren während anhaltender willkürlicher Aktivität erklären. Kutane Mechanorezeptoren weisen zwar nicht alle Eigenschaften klassischer Propriozeptoren auf, jedoch kann angenommen werden, dass sie einen wesentlichen Beitrag zur propriozeptiven Wahrnehmung des orofazialen Bereiches liefern. Da klassische Propriozeptoren im motorischen Innervationsgebiet des Nervus facialis fehlen, könnte die propriozeptive Bedeutung der kutanen mechanosensorischen Afferenzen im orofazialen Bereich sogar noch ausgeprägter sein als im Bereich der Extremitäten.

Um das in der vorliegenden Arbeit erstellte somatosensorische Profil der Kinder mit OFD zu vervollständigen, erfolgt nun die Betrachtung der Ergebnisse der thermosensorischen QST.

4.4 Ergebnisse der thermosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung

Thermosensorische QST eignen sich zur Untersuchung kleinkalibriger sensorischer Fasern, deren Funktion durch elektrophysiologische und bildgebende Verfahren nicht beurteilt werden kann [87,93]. Die thermosensorischen Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zeigten, dass die

CDT bei Kindern mit OFD erhöht war, das heißt, eine Abkühlung der Haut wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eingeschränkt wahrgenommen. Die statistische Analyse zeigte außerdem, dass die CDT mit zunehmendem Alter sinkt. Die signifikanten Unterschiede der CDT zwischen OFD- und Kontrollgruppe bestanden jedoch auch nach der Alterskorrektur der Ergebnisse. Auch Blankenburg et al. [127] stellten in ihrer systematischen Studie zur Altersabhängigkeit verschiedener QST-Parameter fest, dass die CDT vom Kindes- zum Jugendalter abnimmt. Aufgrund der eingangs beschriebenen Faktoren sind die vorliegenden Ergebnisse am besten mit der jugendlichen Kontrollgruppe (16–19 Jahre) von Moshourab et al. [97] zu vergleichen. Auch die CDT dieser Jugendlichen ($0,66 \Delta^{\circ}\text{C}$) war niedriger als die CDT der gesunden Kinder der vorliegenden Studie und damit auch deutlich niedriger als die CDT der Kinder mit OFD. Jedoch war auch die WDT der Jugendlichen ($1,62 \Delta^{\circ}\text{C}$) niedriger als die WDT der Kinder der vorliegenden Arbeit. Da weder in der vorliegenden Arbeit noch bei Blankenburg et al. [127] eine Altersabhängigkeit der WDT zwischen 6 und 14 Jahren festgestellt wurde, nimmt diese möglicherweise erst im höheren Jugendalter ab. Dies steht im Einklang mit Studienergebnissen von Bosch et al. [176]. Nachdem ein Sensitivitätsmaximum erreicht ist, steigen die thermischen Detektionsschwellen im Erwachsenenalter wieder an [150,153]. Die thermische Sensitivität lässt dabei im Bereich der Akren und am Bauch deutlich schneller nach als im Bereich des Gesichts [153]. Stevens und Choo [153] nehmen an, dass dies unter anderem auf die schwächere Durchblutung der Körperperipherie und auf eine Zunahme des Körpervolumens mit zunehmendem Alter zurückzuführen sei.

4.4.1 Interpretation der thermosensorischen Defizite

Da die signifikanten Gruppenunterschiede in der vorliegenden Arbeit nur die Kältewahrnehmung betrafen, stellt sich die Frage, inwiefern sich die Mechanismen der Kälte- und Wärmewahrnehmung unterscheiden. Erwärmung wird durch unmyelinisierte C-Fasern übertragen [78,79], Abkühlung durch C-Fasern und dünn myelinisierte $A\delta$ -Fasern [80]. Stevens und Choo erstellten neben einer Karte des menschlichen Körpers zur Ausprägung und Altersentwicklung der räumlichen Tastschärfe [152] eine entsprechende Karte zur Thermozeption [153]. Die CDT waren am gesamten Körper niedriger als die WDT und korrelierten stark. Die Extremitäten reagierten weniger sensibel auf Temperaturveränderungen als das Gesicht. CDT und WDT nahmen mit zunehmendem Alter ab. Ursächlich für die höhere Sensibilität des Körpers für Kälte könnte unter anderem das Verhältnis von Kalt- zu Warmpunkten sein, welches in etwa bei 30:1 liegt [177]. Außerdem sind spinale Neurone, die Kältereize

übertragen, zahlreicher als solche, die Wärmereize weiterleiten [78]. Dies wurde unter anderem bei Katzen gezeigt, bei denen diese im Verhältnis von 17:1 stehen [78]. Zudem ist bekannt, dass Kaltrezeptoren oberflächlicher als Warmrezeptoren liegen [178–180]. Die Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne OFD bezüglich der CDT waren deutlich, die WDT unterschied sich nur minimal. In einer thermo- und vibrosensorischen Untersuchung von Patient_innen mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ I war die Messung der CDT die sensitivste Methode, um Pathologien frühzeitig zu diagnostizieren [181]. Aufgrund der angeführten Ergebnisse und der physiologischen Daten anderer Untersuchungen lässt sich zusammenfassend annehmen, dass die Kältewahrnehmung bei OFD trotz unauffälliger Wärmewahrnehmung eingeschränkt ist.

Um die mögliche Bedeutung der eingeschränkten Kältewahrnehmung für die Ätiopathogenese der OFD zu beleuchten, müssen mögliche Zusammenhänge zwischen thermo- und mechanosensorischem System betrachtet werden. Eine Erhöhung der CDT könnte unter anderem mit einer gestörten Verarbeitung taktiler Reize zusammenhängen [97,182]. Milenovic et al. [182] untersuchten die Kältewahrnehmung von Mäusen und stellten fest, dass Kortexregionen, die taktile Reize verarbeiten, auch durch Abkühlung aktiviert werden. Außerdem zeigten sie, dass Mäuse, denen die für Kälte und Menthol empfindlichen TRPM8-Ionen-Kanäle fehlen, eine reduzierte Anzahl von polymodalen C-Schmerzfasern aufweisen und keine milde Kälte wahrnehmen können. Dies spreche dafür, dass auch mechanosensorische Schmerzfasern thermale Reize vermitteln [182]. Auch legt der Weber-Effekt Zusammenhänge zwischen der Verarbeitung thermischer und taktiler Reize nahe. Er beschreibt das Phänomen, dass sich eine kalte Münze schwerer anfühlt als eine thermisch neutrale [183]. Die erhöhte CDT im Zusammenhang mit OFD könnte also auf eine eingeschränkte Verarbeitung taktiler Reize hinweisen. Diese wiederum ist für die Planung und Ausführung von Bewegungen von Bedeutung. In der vorliegenden Studie wurden die thermischen Detektionsschwellen im Bereich des Unterarmes untersucht. Es ist bekannt, dass die thermische Sensibilität des Gesichts höher ist als die der Extremitäten [153]. Wie stark die thermosensorischen Defizite im orofazialen Bereich ausgeprägt sind, sollte daher in folgenden Studien untersucht werden. Auch wenn unklar bleibt, inwieweit Einschränkungen der Kältewahrnehmung und OFD zusammenhängen, vervollständigen die Ergebnisse das somatosensorische Profil der Kinder mit OFD und dienen somit ihrer Phänotypisierung.

4.5 Zusammenfassung der mechano- und thermosensorischen Quantitativen Sensorischen Testung

Bei der Betrachtung des gesamten somatosensorischen Profils der von OFD betroffenen Kinder zeigt sich, dass Kinder mit OFD bei den besonders sensitiven Parametern der QST (TA und CDT) Defizite aufwiesen. Es zeigten sich also polymodale somatosensorische Einschränkungen, die sowohl Mechano- als auch Thermosensorik betreffen. Ein ätiopathogenetischer Zusammenhang zwischen den beobachteten Defiziten und der Entwicklung und Erhaltung einer OFD ist vorstellbar, insbesondere aufgrund der bei OFD verminderten TA im orofazialen Bereich. Die verminderte TA führt zu einem verminderten somatosensorischen Feedback, welches möglicherweise ein Kerndefizit der OFD darstellt. Im Folgenden wird abschließend die Korrelation der mechano- und thermosensorischen QST-Ergebnisse mit dem Schweregrad der vorliegenden OFD betrachtet sowie eine mögliche Ursache der beobachteten somatosensorischen Defizite dargestellt.

4.5.1 Korrelation der Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Testung mit dem Schweregrad der OFD

Der Schweregrad der OFD wurde mit Hilfe des OFD-Scores eingeschätzt, welcher die Güte definierter Lippen- und Zungenbewegungen quantifiziert. Innerhalb der OFD-Gruppe zeigte sich keine Korrelation zwischen OFD-Score und somatosensorischen Parametern. Bei der Korrelationsanalyse über beide Studiengruppen hinweg zeigte sich, dass die festgelegten Bewegungen umso besser aufgeführt wurden, je höher die TA des Individuums war. Dies galt sowohl für die TA im orofazialen Bereich als auch für die TA im Bereich der Finger. Dies erklärt sich dadurch, dass der OFD-Score in der OFD-Gruppe deutlich niedriger und die ermittelte TA deutlich höher als in der Kontrollgruppe waren, was sich als inverse Korrelation darstellte. Dennoch zeigt sich auch hierin, dass die Ausführung orofazialer Bewegungen mit der Funktion kutaner Mechanorezeptoren zusammenhängt.

4.5.2 Genetische Aberrationen als mögliche Ursache der somatosensorischen Defizite

Ob die Ursache der somatosensorischen Defizite peripher auf Ebene der Mechanorezeptoren liegt, entlang der Erregungsleitungsbahn oder aber auf Ebene der zentralnervösen Signalverarbeitung, lässt sich nicht aufgrund von QST-Ergebnissen beurteilen [92,94]. Da bei von OFD betroffenen Kindern jedoch polymodale Defizite der Somatosensorik festgestellt wurden, die sowohl Mechano- als auch Thermosensorik betreffen, liegen mögliche Störungen gegebenenfalls auf

Ebene der zentralnervösen somatosensorischen Signalverarbeitung. Dafür spricht ebenfalls, dass die Defizite der Mechanosensorik nicht isoliert im orofazialen Bereich vorlagen, sondern sich auch im Bereich der Finger entsprechende Trends zeigten. Damit hängen möglicherweise auch die Störungen der Fein- und Grobmotorik zusammen, die bei Kindern mit OFD häufig beschrieben werden [7,16]. Neben der Störungsebene der Defizite im somatosensorischen System bei OFD bleibt auch offen, welche Ursache den Defiziten zugrunde liegen könnte. Möglicherweise könnten bei OFD genetische Aberrationen vorliegen, welche die somatosensorischen Funktionen im orofazialen System beeinflussen. Frenzel et al. [99] zeigten in einer klassischen Zwillingsstudie, dass die Sensitivität und die Genauigkeit sowohl des mechano- als auch des thermosensorischen Systems hohe Heritabilität aufweisen. Moshourab et al. [97] legten nahe, dass genetische Aberrationen zu Funktionseinschränkungen auf Ebene der kutanen Mechanorezeptoren führen können. Auch im Zusammenhang mit den Funktionen des orofazialen Systems werden genetische Faktoren diskutiert. Beispielsweise wurde bei mehreren Patient_innen mit OFD und SES eine Punktmutation im Gen des Forkhead-Box-Protein P2 (FOXP2) festgestellt. Diese wurde erstmals in mehreren Generationen der sogenannten KE-Familie beschrieben, deren Mitglieder zur Hälfte schwerwiegende orofaziale und verbale Dyspraxien aufwiesen [184]. Diese Beobachtung konnte in weiteren Familien reproduziert werden sowie bei Wirbeltieren mit gestörter Vokalisation wie beispielsweise Singvögeln [29,185]. Eine genetische Analyse der von OFD betroffenen Kinder, die außerdem Einschränkungen des somatosensorischen Systems zeigen, wäre daher von besonderem Interesse für folgende Untersuchungen.

4.6 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist verschiedene Limitationen auf, welche im Folgenden betrachtet werden.

Zunächst muss der große Umfang der durchgeführten Untersuchungen kritisch betrachtet werden. Die Erstellung eines sensorischen Profils dauerte im vorliegenden Versuchsaufbau etwa hundert Minuten. Neben der QST beanspruchten die Durchführung von BoS, Hörtest und CPM zusätzlich Konzentrationsfähigkeit und Motivation der teilnehmenden Individuen. Eine Verfälschung der Testergebnisse aufgrund der langen Untersuchungsdauer war nicht auszuschließen. Blankenburg et al. [123] nehmen an, dass Messergebnisse insbesondere bei Kindern und Jugendlichen durch Müdigkeit und nachlassende Motivation beeinflusst werden. Auch Chong et al. [96] betonen den negativen Einfluss nachlassender Aufmerksamkeit und Langeweile

durch die lange Untersuchungsdauer auf die Genauigkeit der Ergebnisse. Individuelle und bedarfsorientierte kurze Entlastungspausen wurden neben motivierenden Aufforderungen eingesetzt, um dem entgegenzuwirken. Außerdem wurden die Untersuchungen nach Möglichkeit an zwei separaten Terminen durchgeführt. Ein Studiendesign mit kürzerer Untersuchungsdauer könnte in zukünftigen Studien mit Kindern die Validität und Reliabilität der Untersuchungen erhöhen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass zur Untersuchung des somatosensorischen Systems nur eine begrenzte Anzahl möglicher QST-Subtests durchgeführt wurde. Mit Ausnahme der orofazialen Untersuchung wurde das bereits mehrfach angewandte QST-Protokoll des Max-Delbrück-Zentrums [97,99,136] eingesetzt. Zwar wurde das Protokoll um die GOT im Bereich von Lippe und Zunge erweitert, jedoch wäre eine noch ausführlichere orofaziale Untersuchung in zukünftigen Studien von Interesse. Dies erfolgte in der vorliegenden Studie nicht, da zur Beurteilung des somatosensorischen Systems neben der orofazialen Untersuchung auch die Untersuchung der Körperperipherie von Interesse war. Dies sollte mit dem vor Ort bereits etablierten QST-Protokoll erfolgen. Aufgrund der langen Untersuchungsdauer und des breiten Umfangs des Untersuchungsprotokolls sind darüber hinaus keine weiteren Tests in das Protokoll aufgenommen worden. Zudem konnte beispielsweise die VDT mit dem verfügbaren Vibrometer nicht im orofazialen Bereich untersucht werden.

Eine weitere Limitation ist in der Größe und Zusammensetzung der vorliegenden Stichprobe zu sehen. Signifikante Unterschiede zwischen Studiengruppen werden in kleinen Stichproben häufiger nicht erkannt (Beta-Fehler, siehe hierzu auch Kapitel 0) [124,186]. Auch die Vorauswahl der Individuen der Stichprobe könnte die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung verfälscht haben. Leichte Formen der OFD werden möglicherweise weniger zuverlässig diagnostiziert und betroffene Kinder dadurch seltener an entsprechende Behandlungszentren und Studien angebunden als Kinder mit schwereren OFD.

4.7 Relevanz der Studie und Ausblick

Abschließend soll nun die Bedeutung der vorliegenden Studienergebnisse betrachtet werden. Zunächst ist ein Nutzen darin zu sehen, dass durch die vorliegende Studie Referenzwerte für verschiedene QST-Untersuchungen erstellt wurden, die für Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren bisher nicht vorlagen.

In Bezug auf die OFD ist die vorliegende Studie auf verschiedene Weisen relevant. Ein wichtiger Nutzen zeigt sich darin, dass die vorliegenden Ergebnisse der Phänotypisierung und Differenzierung der OFD dienen. Dies ist von besonderem Interesse, da die uneinheitliche Definition und die Heterogenität der OFD den Vergleich von Forschungsergebnissen und damit die wissenschaftliche Forschung im Bereich der OFD erschweren. Die vorliegenden Ergebnisse können in diesem Sinne auch für die Diagnostik der OFD relevant sein. Da sich zeigte, dass die Ergebnisse von GOT des orofazialen Bereichs zwischen Kindern mit und ohne OFD diskriminierten, könnten GOT möglicherweise als diagnostisches Instrument eingesetzt werden. Sie unterschieden in der vorliegenden Untersuchung besser zwischen Kindern mit und ohne OFD als die vielfach angewandte Untersuchung der oralen Stereognosefähigkeit. Die Anwendung von GOT wird als reliabel, valide und objektiv angesehen, kann schnell erlernt und innerhalb weniger Minuten durchgeführt werden [118,119,137,138]. Eine Anwendung von GOT als unterstützendes Diagnostikum bei OFD müsste jedoch zunächst in weiteren Untersuchungen evaluiert werden.

Außerdem haben die vorliegenden Ergebnisse auch in Bezug auf die Therapie der OFD Bedeutung. Die festgestellten Zusammenhänge zwischen eingeschränkter orofazialer somatosensorischer Sensitivität und OFD lassen vermuten, dass eine Förderung der orofazialen Wahrnehmung die Therapie der OFD optimieren könnte. Grundlage für eine Verbesserung der orofazialen Wahrnehmung ist die neuronale Plastizität des somatosensorischen Systems, welche schon häufig untersucht wurde [82,83,139]. Selbst im höheren Lebensalter kann beispielsweise die Zweipunktdiskrimination durch Training der somatosensorischen Wahrnehmung signifikant verbessert werden [187]. Ein gezieltes Training der somatosensorischen Wahrnehmung des orofazialen Bereiches könnte möglicherweise zu einer Verbesserung der orofazialen motorischen Funktionen führen. Die vorliegenden Ergebnisse stützen damit Therapiekonzepte, die taktil-kinästhetische Ansätze enthalten. Außerdem können sie zur evidenz-basierten Untersuchung der Wirksamkeit dieser Konzepte beitragen und bei der Entwicklung neuer Therapiekonzepte Beachtung finden.

Literaturverzeichnis

1. Bigenzahn W. Orofaziale Dysfunktionen im Kindesalter. Grundlagen, Klinik, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag; 1995.
2. Mason RM. A retrospective and prospective view of orofacial myology. *Int J Orofac Myol.* 2005;31:5–14.
3. Pollex-Fischer D, Rohrbach S. Berliner orofaziales Screening BoS. *Forum Logopädie.* 2017;31(4):6–11.
4. Thiele E, Clausnitzer R, Clausnitzer V. Myofunktionelle Therapie 1 - aus sprechwissenschaftlicher und kieferorthopädischer Sicht. Heidelberg: Hüthig Verlag; 1992.
5. Dale PS, Hayden DA. Treating speech subsystems in childhood apraxia of speech with tactual input: The PROMPT approach. *Am J Speech-Language Pathol.* 2013;22(4):644–61.
6. Square PA, Namasivayam AK, Bose A, Goshulak D, Hayden D. Multi-sensory treatment for children with developmental motor speech disorders. *Int J Lang Commun Disord.* 2014;49(5):527–42.
7. Ruben L, Wittich C. Evidenzbasierte Behandlung Myofunktioneller Störungen. Eine Typologisierung bestehender Therapiekonzepte im Kindesalter. *Forum Logopädie.* 2014;28(1):22–9.
8. Strand EA, Stoeckel R, Baas B. Treatment of severe childhood apraxia of speech: a treatment efficacy study. *J Med Speech Lang Pathol.* 2006;14(4):297–307.
9. Dahan J. Orale Wahrnehmung und Motorik. *Fortschr Kieferorthop.* 1985;46(6):442–60.
10. Dahan J. Orale Stereognose und neuromuskuläre Dynamik des Kausystems. *Fortschr Kieferorthop.* 1981;42(3):233–46.
11. Bigenzahn W. Myofunktionelle Störungen der Orofazialregion im Kindesalter. *Laryngo-Rhino-Otologie.* 1990;69(5):231–6.
12. Deutscher Bundesverband für Logopädie (DBL). Funktionelle orofaziale Störungen (Myofunktionelle Störungen) [Internet]. [zitiert 8. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <https://www.dbl-ev.de/kommunikation-sprache-sprechen-stimme-schlucken/stoerungen-bei-kindern/stoerungsbereiche/schlucken/funktionelle-orofaziale-stoerungen-myofunktionelle-stoerungen.html>
13. Weinrich M, Zehner H. Kindlicher Lauterwerb und Aussprachestörungen. In: Thiel M, Ewerbeck C, Herausgeber. *Phonetische und phonologische Störungen bei Kindern.* 5. Aufl. Heidelberg: Springer-Verlag; 2017. S. 1–54.
14. Miller AJ. Oral and pharyngeal reflexes in the mammalian nervous system: Their diverse range in complexity and the pivotal role of the tongue. 2002;13(5):409–25.

15. Lund JP. Mastication and its control by the brain stem. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1991;2(1):33–64.
16. Fischer-Voosholz M, Spenthof U. Orofaziale Muskelfunktionsstörungen: Klinik - Diagnostik - ganzheitliche Therapie. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2002.
17. Kittel A, Förster N. Myofunktionelle Diagnostik und Therapie. *Zeitschrift des Freien Verbandes Dtsch Zahnärzte*. 2016;60(4):76–86.
18. Rohrbach S, Buettner F, Pollex D, Mathmann P, Weinhold L, Schubert R, Reilmann R. Quantitative examination of isometric tongue protrusion forces in children with orofacial dysfunctions or myofunctional disorders. *J Oral Rehabil*. 2018;45:228–34.
19. Bakke M, Bergendal B, McAllister A, Sjogreen L, Asten P. Development and evaluation of a comprehensive screening for orofacial dysfunction. *Swed Dent J*. 2007;31(2):75–84.
20. Cavalcante-Leão BL, Todero SRB, Ferreira FM, Gavião MBD, Fraiz FC, Cavalcante-Leao BL, Todero SRB, Ferreira FM, Gavião MB, Fraiz FC. Profile of orofacial dysfunction in Brazilian children using the Nordic Orofacial Test-Screening. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(4):262–7.
21. Lanzer B, Bantleon HP. Äquilibrium von Zunge, Lippen und Wangen. *Inf Orthod Kieferorthop*. 2016;48(01):29–34.
22. Grabowski R, Kundt G, Stahl F. Interrelation between occlusal findings and orofacial myofunctional status in primary and mixed dentition: Part III: Interrelation between malocclusions and orofacial dysfunctions. *J Orofac Orthop*. 2007;68(6):462–76.
23. Meilinger M. Untersuchung ausgewählter Aspekte myofunktioneller Störungen im Vorschulalter. München: Herbert Utz Verlag; 1999.
24. Canning PM, Lyon ME. Young children with special needs: prevalence and implications in Nova Scotia. *Can J Educ*. 1989;14(3):368–80.
25. Stevenson J, Richman N. The prevalence of language delay in a population of three-year-old children and its association with general retardation. *Dev Med Child Neurol*. 1976;18(4):431–41.
26. Giel B. Orofaziale Dysfunktionen. In: Siegmüller J, Bartels H, Herausgeber. *Leitfaden Sprache Sprechen Stimme Schlucken*. München: Urban & Fischer; 2006. S. 407–16.
27. Murdoch BE, Attard MD, Ozanne AE, Stokes PD. Impaired tongue strength and endurance in developmental verbal dyspraxia: a physiological analysis. *Int J Lang Commun Disord*. 1995;30(1):51–64.
28. Fiori S, Guzzetta A, Mitra J, Pannek K, Pasquariello R, Cipriani P, Tosetti M, Cioni G, Rose SE, Chilosi A. Neuroanatomical correlates of childhood apraxia of speech : A connectomic approach. *NeuroImage Clin*. 2016;12:894–901.
29. Shriberg LD, Potter NL, Strand EA. Prevalence and phenotype of childhood apraxia of speech in youth with galactosemia. *J Speech Lang Hear Res*. 2011;54:487–519.

30. Dahan JS, Lelong O, Celant S, Leysen V. Oral perception in tongue thrust and other oral habits. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2000;118(4):385–91.
31. Kittel AM. *Myofunktionelle Therapie.* Idstein: Schulz-Kirchner Verlag; 1997.
32. Bergendal B, Bakke M, McAllister A, Sjögreen L, Asten P. Profiles of orofacial dysfunction in different diagnostic groups using the Nordic Orofacial Test (NOT-S) – a review. *Acta Odontol Scand.* 2014;72(8):578–84.
33. Proffit WR. Equilibrium theory revisited: factors influencing position of the teeth. *Angle Orthod.* 1978;48(3):175–86.
34. Schopf PM. Der Einfluß habitueller Faktoren auf das jugendliche Gebiß. *Fortschr Kieferorthop.* 1973;34(4):408–32.
35. Zorowka PG. Speech and language disorders. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendmedizin.* 2008;156(9):875–84.
36. Schönweiler R. Diagnostik kindlicher Spracherwerbsstörungen. *HNO.* 2003;51(6):499–504.
37. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Diagnostik von Sprachentwicklungsstörungen (SES), unter Berücksichtigung umschriebener Sprachentwicklungsstörungen (USES). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie. [Internet]. [zitiert 27. Mai 2018]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/049-006.html>
38. Leme M, Barbosa T, Castelo P, Gaviao MB. Associations between psychological factors and the presence of deleterious oral habits in children and adolescents. *J Clin Pediatr Dent.* 2014;38(4):313–7.
39. Rijpstra C, Lisson JA. Etiology of anterior open bite: a review. *J Orofac Orthop.* 2016;77(4):281–6.
40. Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO): Stellungnahme: Diagnostik und Therapie orofazialer Dysfunktionen [Internet]. 2008 [zitiert 27. April 2018]. Verfügbar unter: https://www.dgkfo-vorstand.de/fileadmin/redaktion/veroeffentlichungen/%0ADGKFO_Stellungnahme_MFT.pdf
41. Glogowska M, Roulstone S, Peters TJ, Enderby P. Early speech- and language-impaired children: linguistic, literacy, and social outcomes. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(6):489–94.
42. Shriberg LD, Lohmeier HL, Strand EA, Kathy J. Encoding, memory, and transcoding deficits in childhood apraxia of speech. *Clin Linguist Phon.* 2012;26(5):445–82.
43. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). Childhood apraxia of speech. Position Statement 2007. [Internet]. [zitiert 19. April 2018]. Verfügbar unter: <http://www.asha.org/policy/PS2007-00277/>

44. Medeiros APM, Melchior MDEO, Feli CMDE. Validity of the ‘protocol of oro-facial myofunctional evaluation with scores’ for young and adult subjects. *J Oral Rehabil.* 2012;39(10):744–53.
45. Dannenbauer FM. Verbale Entwicklungsdyspraxie (VED) – eine noch wenig verstandene Entwicklungsstörung kindlichen Sprechens [Internet]. 1999 [zitiert 10. September 2017]. Verfügbar unter: http://web.archive.org/web/20050905002536/http://www.zbl.ch/pdf/Dannenbauer_Referat.pdf
46. Ziegler W. Die bukkofaziale Apraxie. *Spr Stimme Gehör.* 2009;33(03):103.
47. Newmeyer AJ, Aylward C, Akers R, Ishikawa K, Grether S, DeGrauw T, Grasha C, White J. Results of the sensory profile in children with suspected childhood apraxia of speech. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2009;29(2):203–18.
48. Stackhouse J. Developmental verbal dyspraxia I: a review and critique. 1992;27(1):19–34.
49. Iuzzini-Seigel J, Hogan TP, Green JR. Speech inconsistency in children with childhood apraxia of speech, language impairment, and speech delay: depends on the stimuli. *J Speech Lang Hear Res.* 2017;60(5):1194–210.
50. Murray E, McCabe P, Heard R, Ballard KJ. Differential diagnosis of children with suspected childhood apraxia of speech. *J Speech Lang Hear Res.* 2015;58(1):43–60.
51. Zuk J, Iuzzini-Seigel J, Cabbage K, Green JR, Hogan TP. Poor speech perception is not a core deficit of childhood apraxia of speech: preliminary findings. *J Speech Lang Hear Res.* 2018;61(3):583–92.
52. Garliner D, Gables C. Treatment of the open bite, utilizing myofunctional therapy. *Fortschr Kieferorthop.* 1982;43(4):295–307.
53. Jacobs R, Bou Serhal C, van Steenberghe D. Oral stereognosis: a review of the literature. *Clin Oral Investig.* 1998;2(1):3–10.
54. Lauer N, Birner-Janusch B. Therapie der kindlichen Sprechapraxie. In: Springer L, Schrey-Dern D, Herausgeber. *Sprechapraxie im Kindes- und Erwachsenenalter.* 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 101–24.
55. Grigos MI, Hayden D, Eigen J. Perceptual and articulatory changes in speech production following PROMPT treatment. *J Med Speech Lang Pathol.* 2010;18(4):46–53.
56. Guenther FH. Cortical interactions underlying the production of speech sounds. *J Commun Disord.* 2006;39:350–65.
57. Tourville JA, Guenther FH. The DIVA model: a neural theory of speech acquisition and production. *Lang Cogn Process.* 2011;26(7):952–81.
58. Kaas JH. Somatosensory system. In: Mai JK, Paxinos G, Herausgeber. *The Human Nervous System.* 3. Aufl. London/Waltham/San Diego: Elsevier Academic Press; 2012. S. 1074–109.

59. Messlinger K. Somatoviszzerale Sensibilität. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R, Herausgeber. *Physiologie*. 7. Aufl. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag; 2014. S. 701–34.
60. Iggo A, Andres KH. Morphology of cutaneous receptors. *Annu Rev Neurosci*. 1982;5:1–31.
61. Campenhausen C von. *Die Sinne des Menschen: Einführung in die Psychophysik der Wahrnehmung*. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1993.
62. Vallbo ÅB, Johansson RS. Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation. *Hum Neurobiol*. 1984;3(1):3–14.
63. Phillips JR, Johnson KO. Tactile spatial resolution. II. Neural representation of bars, edges, and gratings in monkey primary afferents. *J Neurophysiol*. 1981;46(6):1192–203.
64. Johnson KO, Yoshioka T, Vega-Bermudez F. Tactile functions of mechanoreceptive afferents innervating the hand. *J Clin Neurophysiol*. 2000;17(6):539–58.
65. Johnson KO. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(4):455–61.
66. Edin BB. Quantitative analysis of static strain sensitivity in human mechanoreceptors from hairy skin. *J Neurophysiol*. 1992;67(5):1105–13.
67. Collins DF, Refshauge KM, Todd G, Gandevia SC. Cutaneous receptors contribute to kinesthesia at the index finger, elbow, and knee. *J Neurophysiol*. 2005;94(3):1699–706.
68. Frayne E, Coulson S, Adams R, Croxson G, Waddington G. Proprioceptive ability at the lips and jaw measured using the same psychophysical discrimination task. *Exp Brain Res*. 2016;234(6):1679–87.
69. Connor NP, Abbs JH. Movement-related skin strain associated with goal-oriented lip actions. *Exp Brain Res*. 1998;123(3):235–41.
70. Mountcastle VB, LaMotte RH, Carli G. Detection thresholds for stimuli in humans and monkeys: comparison with threshold events in mechanoreceptive afferent nerve fibers innervating the monkey hand. *J Neurophysiol*. 1972;35(1):122–36.
71. Johansson RS, Westling G. Signals in tactile afferents from the fingers eliciting adaptive motor responses during precision grip. *Exp Brain Res*. 1987;66(1):141–54.
72. Brown AG, Iggo A. A quantitative study of cutaneous receptors and afferent fibres in the cat and rabbit. *J Physiol*. 1967;193(3):707–33.
73. Lewin GR, Moshourab R. Mechanosensation and pain. *J Neurobiol*. 2004;61(1):30–44.
74. Brisben AJ, Hsiao SS, Johnson KO. Detection of vibration transmitted through an object grasped in the hand. *J Neurophysiol*. 1999;81(4):1548–58.
75. Bolanowski SJ, Gescheider GA, Verrillo RT, Checkosky CM. Four channels mediate the mechanical aspects of touch. *J Acoust Soc Am*. 1988;84(5):1680–94.

76. Trulsson M, Johansson RS. Orofacial mechanoreceptors in humans: encoding characteristics and responses during natural orofacial behaviors. *Behav Brain Res.* 2002;135(1–2):27–33.
77. Trulsson M, Essick GK. Sensations evoked by microstimulation of single mechanoreceptive afferents innervating the human face and mouth. *J Neurophysiol.* 2010;103(4):1741–7.
78. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurones selectively responsive to cutaneous warming in cats. *J Physiol.* 2001;537(2):489–95.
79. Darian-Smith I, Johnson KO. Thermal sensibility and thermoreceptors. *J Invest Dermatol.* 1977;69(1):146–53.
80. Campero M, Serra J, Bostock H, Ochoa JL. Slowly conducting afferents activated by innocuous low temperature in human skin. *J Physiol.* 2001;535(3):855–65.
81. Hensel H. Thermoreceptors. *Annu Rev Physiol.* 1974;36(1):233–49.
82. Pascual-Leone A, Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain.* 1993;116(1):39–52.
83. Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM, Grajski KA, Dinse HR. Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b of owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J Neurophysiol.* 1992;67(5):1031–56.
84. Simonyan K, Ackermann H, Chang EF, Greenlee JD. New developments in understanding the complexity of human speech production. *J Neurosci.* 2016;36(45):11440–8.
85. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherrens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain.* 2006;123(3):231–43.
86. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain.* 2006;10(1):77–88.
87. Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve.* 1997;20(2):198–204.
88. Dyck PJ, Karnes JL, Gillen DA, O’Brien PC, Zimmerman IR, Johnson DM, Kincaid JC, Ochoa JL, Parry GJ, Weimer LH. Comparison of algorithms of testing for use in automated evaluation of sensation. *Neurology.* 1990;40(10):1607–13.
89. Yarnitsky D, Sprecher E. Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci.* 1994;125(1):39–45.
90. Dyck PJ, Zimmerman IR, Brien PCO, Ness A, Caskey PE, Karnes J, Bushek W. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. *Ann Neurol.* 1978;4(6):502–10.

91. Levitt H. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J Acoust Soc Am*. 1971;49(2B):467–77.
92. Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, Kincaid JC, Ochoa JL, Parry GJ, Weimer LH. Quantitative sensory testing: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003;60(6):898–904.
93. Ziegler D, Mayer P, Wiefels K, Gries FA. Assessment of small and large fiber function in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without painful neuropathy. *Pain*. 1988;34(1):1–10.
94. Verdugo R, Ochoa JL. Quantitative somatosensory thermotest: a key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain*. 1992;115(3):893–913.
95. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain — a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain*. 1989;37(2):173–85.
96. Chong PST, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve*. 2004;29(5):734–47.
97. Moshourab R, Bégay V, Wetzel C, Walcher J, Middleton S, Gross M, Lewin GR. Congenital deafness is associated with specific somatosensory deficits in adolescents. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–9.
98. Moshourab R, Frenzel H, Lechner S, Haseleu J, Bégay V, Omerbašić D, Lewin GR. Measurement of vibration detection threshold and tactile spatial acuity in human subjects [Internet]. *Journal of Visualized Experiments*. 2016 [zitiert 5. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.jove.com/video/52966/measurement-vibration-detection-threshold-tactile-spatial-acuity>
99. Frenzel H, Bohlender J, Pinsker K, Wohlleben B, Tank J, Lechner SG, Schiska D, Jaijo T, Rüschenhoff F, Saar K, Jordan J, Millán JM, Gross M, Lewin GR. A Genetic Basis for Mechanosensory Traits in Humans. *PLOS Biol*. 2012;10(5):e1001318.
100. Capra NF. Mechanisms of oral sensation. *Dysphagia*. 1995;10(4):235–47.
101. Cattaneo L, Pavesi G. The facial motor system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:135–59.
102. Månsson I, Sandberg N. Oro-pharyngeal sensitivity and elicitation of swallowing in man. *Acta Otolaryngol*. 1975;79(1–2):140–5.
103. Yamamura K, Kitagawa J, Kurose M, Sugino S, Takatsuji H, Mostafaezur RM, Zakir HM, Yamada Y. Neural mechanisms of swallowing and effects of taste and other stimuli on swallow initiation. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(11):1786–90.
104. Crary M, Sura L, Madhavan A, Carnaby-Mann G. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging*. 2012;7:287–97.
105. Gracco VL, Abbs JH. Sensorimotor characteristics of speech motor sequences. *Exp Brain Res*. 1989;75(3):586–98.

106. Shen G, Meltzoff AN, Marshall PJ. Touching lips and hearing fingers: effector-specific congruency between tactile and auditory stimulation modulates N1 amplitude and alpha desynchronization. *Exp Brain Res.* 2018;236(1):13–29.
107. McCabe P, Rosenthal JB, Mcleod S, McCabe P. Features of developmental dyspraxia in the general speech-impaired population? *Clin Linguist Phon.* 1998;12(2):105–26.
108. Kiese-Himmel C. Die Bedeutung der taktil-kinästhetischen Sinnesmodalität für die Sprachentwicklung. *Forum Logopädie.* 2007;21(3):2–5.
109. Debuschewitz A, Winkler U, Günther T, Kiese-Himmel C. Die Bedeutung der taktil-kinästhetischen Wahrnehmung bei Kindern mit Aussprachestörungen. *Spr Stimme Gehör.* 2004;28:171–7.
110. Kiese-Himmel C, Schiebusch-Reiter U. Taktil-kinästhetisches Erkennen bei sprachentwicklungsgestörten Kindern – erste empirische Ergebnisse. *Spr Kognition.* 1995;14(3):126–37.
111. Raven, JC ; Raven, J ; Court, JH: CPM = Coloured Progressive Matrices (Sprachfreie Erfassung des Intelligenzpotentials bei Kindern) [Internet]. [zitiert 31. August 2018]. Verfügbar unter: <https://www.testzentrale.de/shop/manual-70306.html>
112. Raven J, Court JH, Raven J. Section 2: Coloured Progressive Matrices (1990 edition, with US norms). In: *Manual for the Raven’s progressive matrices and vocabulary scales.* Oxford: Oxford Psychologist Press; 1998.
113. Cotton SM, Kiely PM, Crewther DP, Thomson B, Laycock R, Crewther SG. A normative and reliability study for the Raven’s Coloured Progressive Matrices for primary school aged children from Victoria, Australia. *Pers Individ Dif.* 1. August 2005;39(3):647–59.
114. Rosenfeld J, Wohlleben B, Gross M. Eine Methode zur Phänotypisierung der spezifischen Sprachentwicklungsstörung bei 4- bis 5jährigen deutschsprachigen Kindern. [Internet]. 100 Jahre Phoniatrie in Deutschland: 22. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie; 24. Kongress der Union Europäischer Phoniater; 16.-18.09.2005; Berlin. [zitiert 31. August 2018]. Verfügbar unter: <https://www.egms.de/static/en/meetings/dgpp2005/05dgpp048.shtml>
115. Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. *J Pediatr.* 1967;71(2):181–91.
116. Kastner-Koller U; Deimann P. Der Wiener Entwicklungstest [Internet]. [zitiert 4. September 2018]. Verfügbar unter: <https://www.testzentrale.de/shop/der-wiener-entwicklungstest.html>
117. Mehnert J, Landau H, Orawa H, Kittel A, Krause M, Engel S, Jost-Brinkmann P-G, Müller-Hartwich R. Validity and reliability of logopedic assessments of tongue function. *J Orofac Orthop.* 2009;70(6):468–84.
118. Van Boven RW, Johnson KO. A psychophysical study of the mechanisms of sensory recovery following nerve injury in humans. *Brain.* 1994;117(1):149–67.

119. Van Boven RW, Johnson KO. The limit of tactile spatial resolution in humans: grating orientation discrimination at the lip, tongue, and finger. *Neurology*. 1994;44(12):2361–6.
120. Zwislocki JJ, Relkin EM. On a psychophysical transformed-rule up and down method converging on a 75% level of correct responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4811–4.
121. https://www.stoeltingco.com/media/wysiwyg/58011_Touch_Test_Evaluator.pdf, (letzter Zugriff: 18. September 2018, 20:23 Uhr).
122. Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A, Magerl W, Aksu F, Zernikow B. Quantitative Sensorische Testung bei Kindern und Jugendlichen nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS). *Der Schmerz*. 2010;24(4):380–2.
123. Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A, Magerl W, Aksu F, Zernikow B. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: developmental and gender differences of somatosensory perception. *PAIN®*. 2010;149(1):76–88.
124. Field A. *Discovering statistics using SPSS*. 3. Aufl. London/Thousand Oaks/New Delhi/Singapore: SAGE; 2009.
125. Lange BP, Euler HA, Zaretsky E. Sex differences in language competence of 3- to 6-year-old children. *Appl Psycholinguist*. 2016;37(6):1417–38.
126. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. *Statistics on Voice, Speech, and Language*. [Internet]. 2008 [zitiert 1. September 2018]. Verfügbar unter: <https://www.nidcd.nih.gov/health/statistics/statistics-voice-speech-and-language>
127. Blankenburg M, Meyer D, Hirschfeld G, Kraemer N, Hechler T, Aksu F, Krumova EK, Magerl W, Maier C, Zernikow B. Developmental and sex differences in somatosensory perception – a systematic comparison of 7-versus 14-year-olds using quantitative sensory testing. *Pain*. 2011;152(11):2625–31.
128. Bangcuyo RG, Simons CT. Lingual tactile sensitivity: effect of age group, sex, and fungiform papillae density. *Exp Brain Res*. 2017;235(9):2679–88.
129. Chen CC, Essick GK, Kelly DG, Young MG, Nestor JM, Masse B. Gender-, side- and site-dependent variations in human perioral spatial resolution. *Arch Oral Biol*. 1995;40(6):539–48.
130. Annett M, Kilshaw D. Lateral preference and skill in dyslexics: implications of the right shift theory. *J Child Psychol Psychiatry*. 1984;25(3):357–77.
131. Schönweiler R. Eine Untersuchung an 1300 Kindern zur Inzidenz und Therapie von Hörstörungen bei kindlichen Sprachstörungen. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 1992;71(12):637–43.
132. Preis S, Schittler P, Lenard HG. Motor performance and handedness in children with developmental language disorder. *Neuropediatrics*. 1997;28(6):324–7.

133. Kiese-Himmel C, Schiebusch-Reiter U. Haptische Formdiskrimination. *HNO*. 1999;47(1):45–50.
134. Marquezin MC, Kobayashi FY, Montes AB, Gaviao MB, Castelo PM. Assessment of masticatory performance, bite force, orthodontic treatment need and orofacial dysfunction in children and adolescents. *Arch Oral Biol*. 2013;58(3):286–92.
135. Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie. Periphere Hörstörungen im Kindesalter. S2k-Leitlinie. [Internet]. [zitiert 18. Juni 2018]. Verfügbar unter: http://www.dgpp.de/cms/modules/download_gallery/dlc.php?file=41&id=1387218220
136. Haseleu J, Omerbašić D, Frenzel H, Gross M, Lewin GR. Water-induced finger wrinkles do not affect touch acuity or dexterity in handling wet objects. *PLoS One*. 2014;9(1):e84949.
137. Sathian K, Zangaladze A. Tactile spatial acuity at the human fingertip and lip: bilateral symmetry and interdigit variability. *Neurology*. 1996;46(5):1464–6.
138. Bleyenheuft Y, Thonnard JL. Tactile spatial resolution measured manually: a validation study. *Somatosens Mot Res*. 2007;24(3):111–4.
139. Goldreich D, Kanics IM. Tactile acuity is enhanced in blindness. *J Neurosci*. 2003;23(8):3439–45.
140. Van Boven RW, Johnson KO. The limit of tactile spatial resolution in humans: grating orientation discrimination at the lip, tongue, and finger. *Neurology*. 1. Dezember 1994;44(12):2361–6.
141. Tong J, Mao O, Goldreich D. Two-point orientation discrimination versus the traditional two-point test for tactile spatial acuity assessment. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:1–11.
142. Johnson KO, Phillips JR. Tactile spatial resolution. I. Two-point discrimination, gap detection, grating resolution, and letter recognition. *J Neurophysiol*. 1981;46(6):1177–92.
143. Wohlert AB. Tactile perception of spatial stimuli on the lip surface by young and older adults. *J Speech Hear Res*. 1996;39(6):1191–8.
144. Gandhi MS, Sesek R, Tuckett R, Bamberg SJM. Progress in vibrotactile threshold evaluation techniques: a review. *J Hand Ther*. 2011;24(3):240–56.
145. Morioka M, Griffin MJ. Dependence of vibrotactile thresholds on the psychophysical measurement method. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002;75(1–2):78–84.
146. Geber C, Klein T, Azad S, Birklein F, Gierthmühlen J, Hüge V, Lauchart M, Nitzsche D, Stengel M, Valet M, Baron R, Maier C, Tölle T, Treede RD. Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain*. 2011;152(3):548–56.
147. de Sousa MVP, Ferraresi C, de Magalhães AC, Yoshimura EM, Hamblin MR. Building, testing and validating a set of home-made von-Frey-filaments: a precise, accurate and cost effective alternative for nociception assessment. *J Neurosci Methods*. 2014;232:1–5.

148. Meier PM, Berde CB, DiCanzio J, Zurakowski D, Sethna NF. Quantitative assessment of cutaneous thermal and vibration sensation and thermal pain detection thresholds in healthy children and adolescents. *Muscle and Nerve*. 2001;24(10):1339–45.
149. Hilz MJ, Stemper B, Schweibold G, Neuner I, Grahmann F, Kolodny EH. Quantitative thermal perception testing in 225 children and juveniles. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(6):529–34.
150. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede R-D, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*. 2010;151(3):598–605.
151. Bleyenheuft Y, Cols C, Arnould C, Thonnard J-L. Age-related changes in tactile spatial resolution from 6 to 16 years old. *Somatosens Mot Res*. 2006;23(3–4):83–7.
152. Stevens JC, Choo KK. Spatial acuity of the body surface over the life span. *Somatosens Mot Res*. 1996;13(2):153–66.
153. Stevens JC, Choo KK. Temperature sensitivity of the body surface over the life span. *Somatosens Mot Res*. 1998;15(1):13–28.
154. Bernstein LE, Schechter MB, Goldstein MH. Child and adult vibrotactile thresholds for sinusoidal and pulsatile stimuli. *J Acoust Soc Am*. 1986;80(1):118–23.
155. Gescheider GA, Güçlü B, Sexton JL, Karalunas S, Fontana A. Spatial summation in the tactile sensory system: probability summation and neural integration. *Somatosens Mot Res*. 2005;22(4):255–68.
156. Peters RM, Goldreich D. Tactile spatial acuity in childhood: effects of age and fingertip size. *PLoS One*. 2013;8(12):e84650.
157. Gescheider GA, Bolanowski SJ, Hall KL, Hoffman KE, Verrillo RT. The effects of aging on information-processing channels in the sense of touch: I. Absolute sensitivity. *Somatosens Mot Res*. 1994;11(4):345–57.
158. Nordin M, Thomander L. Intrafascicular multi-unit recordings from the human infra-orbital nerve. *Acta Physiol Scand*. 1989;135(2):139–48.
159. Barlow SM, Bradford PT. Comparison of perioral reflex modulation in the upper and lower lip. *J Speech Lang Hear Res*. 1996;39(1):55–75.
160. Johansson RS, Vallbo ÅB, Westling G. Thresholds of mechanosensitive afferents in the human hand as measured with von Frey hairs. *Brain Res*. 1980;184(2):343–51.
161. Lemke R, Clark GM, Bays RA, Tiner BD, Rugh JD. Effects of hypesthesia on oral behaviors of the orthognathic surgery patient. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998;56(2):153–7.
162. Bleyenheuft Y, Wilmotte P, Thonnard JL. Relationship between tactile spatial resolution and digital dexterity during childhood. *Somatosens Mot Res*. 2010;27(1):9–14.
163. Bolton CF, Winkelmann RK, Dyck PJ. A quantitative study of Meissner's corpuscles in man. *Neurology*. 1966;16(1):1–9.

164. Speirs RL, Maktabi MA. Tongue skills and clearance of toffee in two age-groups and in children with problems of speech articulation. *ASDC J Dent Child*. 1990;57(5):356–60.
165. Engelen L, van der Bilt A, Bosman F. Relationship between oral sensitivity and masticatory performance. *J Dent Res*. 2004;83(5):388–92.
166. Nasir SM, Ostry DJ. Somatosensory precision in speech production. *Curr Biol*. 2006;16(19):1918–23.
167. Terband H, Maassen B. Speech motor development in childhood apraxia of speech: generating testable hypotheses by neurocomputational modeling. *Folia Phoniatr Logop*. 2010;62(3):134–42.
168. Proske U. Kinesthesia: the role of muscle receptors. *Muscle Nerve*. 2006;34(5):545–58.
169. Proske U, Gandevia SC. The Proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1651–97.
170. May A, Bramke S, Funk RHW, May CA. The human platysma contains numerous muscle spindles. *J Anat*. 2018;232(1):146–51.
171. Cobo JL, Abbate F, Vicente JC De, Cobo J, Vega JA. Searching for proprioceptors in human facial muscles. *Neurosci Lett*. 2017;640:1–5.
172. Saverino D, Santanna A De, Simone R, Cervioni S, Cattrysse E, Testa M. Observational study on the occurrence of muscle spindles in human digastric and mylohyoideus muscles. *Biomed Res Int*. 2014;2014:5–11.
173. Connor NP, Abbs JH. Orofacial proprioception: analyses of cutaneous mechanoreceptor population properties using artificial neural networks. *J Commun Disord*. 1998;31(6):535–42.
174. Andreatta RD, Barlow SM. Somatosensory gating is dependent on the rate of force recruitment in the human orofacial system. *J Speech Lang Hear Res*. 2009;52(6):1566–78.
175. Conant DF, Bouchard KE, Leonard MK, Chang EF. Human sensorimotor cortex control of directly-measured vocal tract movements during vowel production. *J Neurosci*. 2018;38(12):2955–66.
176. van den Bosch GE, van Dijk M, Tibboel D, Valkenburg AJ. Thermal quantitative sensory testing in healthy Dutch children and adolescents standardized test paradigm and Dutch reference values. *BMC Pediatr*. 2017;17(77):1–10.
177. Defrin R, Petrini L, Arendt-Nielsen L. Spatial summation of thermal sensations depends on skin type and skin sensitivity. *Exp Brain Res*. 2009;198(1):29–36.
178. Jacobs R, Wu CH, Goossens K, Van Loven K, Van Hees J, Van Steenberghe D. Oral mucosal versus cutaneous sensory testing: a review of the literature. *J Oral Rehabil*. 2002;29(10):923–50.

179. Hardy J, Opiel T. Studies in temperature sensation. IV. The stimulation of cold sensation by radiation. *J Clin Invest.* 1938;17(6):771–8.
180. Lele PP. Relationship between cutaneous thermal thresholds, skin temperature and cross-sectional area of the stimulus. *J Physiol.* 1954;126(2):191–205.
181. Ziegler D, Mayer P, Gries FA. Evaluation of thermal, pain, and vibration sensation thresholds in newly diagnosed type 1 diabetic patients. *JNeurolNeurosurgPsychiatry.* 1988;51(11):1420–4.
182. Milenkovic N, Zhao WJ, Walcher J, Albert T, Siemens J, Lewin GR, Poulet JFA. A somatosensory circuit for cooling perception in mice. *Nat Neurosci.* 2014;17(11):1560–6.
183. Stevens JC, Green BG. Temperature–touch interaction: Weber’s phenomenon revisited. *Sens Processes.* 1978;2(3):206–19.
184. Lai CSL, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature.* 2001;413:519–23.
185. MacDermot KD, Bonora E, Sykes N, Coupe A, Lai CSL, Vernes SC, Vargha-Khadem F, McKenzie F, Smith RL, Monaco AP, Fisher SE. Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am J Hum Genet.* 2005;76(6):1074–80.
186. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992;112(1):155–9.
187. Dinse HR, Kleibel N, Kalisch T, Ragert P, Wilimzig C, Tegenthoff M. Tactile coactivation resets age-related decline of human tactile discrimination. *Ann Neurol.* 2006;60(1):88–94.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stella Bergheim, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Untersuchung des Zusammenhanges zwischen orofazialen Dysfunktionen im Kindesalter und dem somatosensorischen System“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autorin bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des StGB) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. habil. Saskia Rohrbach-Volland für die Möglichkeit, in diesem Forschungsbereich tätig zu sein, für ihre Unterstützung und Beratung in jeglicher Hinsicht sowie für ihre unermüdliche Motivation und ihren Rückhalt.

Prof. Dr. Manfred Gross möchte ich ebenfalls besonders für die Ermöglichung dieser Forschungsarbeit sowie für seine Beratung und Hilfe danken. Außerdem möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des Max-Delbrück-Zentrums bedanken, die diese Studie in verschiedenster Weise unterstützt haben und zum Teil selbst an Wochenenden bei der Durchführung von Untersuchungen geholfen haben. Insbesondere möchte ich Dörte Pollex für die fachliche und praktische Unterstützung dieser Studie, für ihre stete Ansprechbarkeit und das Bereitstellen mehrerer Fotografien danken. Dr. Valérie Bégay möchte ich für die Kooperation, die Unterstützung dieser Forschung und die Hilfe bei der Durchführung der QST danken, ebenso Prof. Dr. Gary Lewin und Dr. Rabih Moshourab. Mein Dank gilt außerdem Philipp Mathmann für die Unterstützung bei der Organisation und der Durchführung verschiedener Untersuchungen. Ebenfalls möchte ich Johannes Kühnemund, Dr. Christiane Wetzels und Dr. Jan Walcher für ihre Hilfe bei der QST danken. Maria Matteschke möchte ich für die Hilfe bei der Diagnostik der OFD danken, Andriana Bugarin und Ute Waurisch für ihre Ansprechbarkeit in organisatorischen Fragen, außerdem Susanna Klemke und Julia Simon für die Messung des Hörvermögens der teilnehmenden Kinder. Auch möchte ich Friederike Büttner für ihren Rat danken.

Mein ausdrücklicher Dank gilt außerdem den Kindern, die sich zur Teilnahme an den langwierigen und teils anstrengenden Untersuchungen bereit erklärten. Ohne diese Kinder wäre die Durchführung der vorliegenden Studie nicht möglich gewesen. Auch möchte ich mich bei den Eltern der Kinder bedanken, die sich ebenfalls zur Teilnahme an den Untersuchungen bereit erklärten und damit die zukünftige Betrachtung weiterer wichtiger Forschungsfragen unterstützen.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinem Partner, meiner Familie, meinen Freundinnen und meinen Freunden für ihre bedingungslose Unterstützung, ihre Geduld und ihren steten Rückhalt bedanken.