

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor der Klinik: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

Evaluation verschiedener Messmethoden
zur Beurteilung der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit von Tabletten
bei Proband*innen im Alter ≥ 12 Jahre
für die Entwicklung eines standardisierten Verfahrens

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sonja Spittel

2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Hans Martin Bosse

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Nadja Lehwald-Tywuschik

*„Man muss immer nur an den nächsten Schritt denken,
an den nächsten Atemzug, an den nächsten Besenstrich.
Dann macht es Freude; das ist wichtig, dann macht man
seine Sache gut.“*

– Beppo Straßenkehrer in Michael Endes Roman „Momo“ (1973)

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Spittel, S., Stegemann, S., Spitzhorn L.-S., Seidl, R. O., Bosse, H. M., Wargenau, M., Kloft, C., Hübl, N., Klingmann V., (2026), Investigation of the intake process of different tablets by assessment of swallowability and palatability as well as measurement of deglutition parameters by electromyography and bioimpedance analysis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 226: p. 115129

Zusammenfassung (Deutsch)

Die Einnahme fester oraler Darreichungsformen (FOD) stellt für Patient*innen verschiedener Altersgruppen eine erhebliche Herausforderung dar. Zur Reduktion einnahmebedingter Medikationsprobleme ist die Bereitstellung standardisierter und validierter Bewertungsverfahren erforderlich, um patientengerechte sowie sichere Formulierungen entwickeln zu können.

In dieser monozentrischen, kontrollierten, offenen und randomisierten Studie wurden 280 Proband*innen im Alter ab ≥ 12 Jahren untersucht, gleichmäßig verteilt auf fünf Altersgruppen mit ausgeglichener Geschlechterverteilung. Ziel der Studie war der methodische Vergleich dreier Verfahren zur Bewertung der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit von FOD, darunter eine apparative Messmethode zur Untersuchung der Schluckvorgänge mittels Elektromyographie (EMG) und Bioimpedanz (BI), eine objektive Bewertung nach definierten Auswertungskriterien (zusammengesetzter Endpunkt, ZEP) und eine subjektive Einschätzung mittels Fragebogen. Dabei wurden Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Anwendungserfahrung sowie Tablettenform und -größe hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Akzeptanz und den Schluckvorgang analysiert. Fragebogen und ZEP, die zuvor in pädiatrischen Studien entwickelt und validiert worden waren, wurden erstmals bei Erwachsenen angewendet. Zur Erstellung individueller Schluckprofile erfolgten Messungen beim Schlucken von Speichel, Wasser und Brot. Anschließend erhielten die Proband*innen vier Placebo-Tabletten in randomisierter Reihenfolge: „klein-rund“ (6 mm), „groß-rund“ (13 mm), „klein-oblong“ (6 × 2,5 mm) und „groß-oblong“ (14,5 × 5,7 mm). Im Fragebogen war die allgemeine Schluckbarkeit der Tablette „klein-rund“ am höchsten (86,8% „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“), gefolgt von der Tablette „klein-oblong“ (83,9%). Die Tablette „groß-rund“ wurde am häufigsten negativ bewertet (51,1% „unzufrieden“ oder „sehr unzufrieden“). Im ZEP wurden die beiden kleinen Formulierungen gleich gut bewertet (96,4% „mindestens gut“), während die Akzeptanz „mindestens gut“ bei der Tablette „groß-oblong“ niedriger (81,1%) und bei der großen runden Tablette erneut am niedrigsten (67,1%) war. EMG- und BI-Messungen bestätigten, dass die Tablettengröße das Schluckverhalten signifikant beeinflusst, wobei kleinere Tabletten eine kürzere Dauer der Kehlkopfhebung und des Schluckvorgangs sowie ein geringeres Ausmaß und ein geringeres Maximum der EMG-Aktivität erforderten. Zwischen den Tablettenformen bestanden überwiegend keine signifikanten Unterschiede, lediglich bei Einnahme der Tablette „groß-rund“ zeigte sich ein erhöhtes Ausmaß der EMG-Aktivität. Altersabhängige und geschlechtsspezifische Unterschiede in Akzeptanz und Schluckverhalten waren gering. Einnahmeerfahrung erhöhte die Akzeptanz von kleinen Tabletten.

Fragebogen und ZEP zeigten somit übereinstimmend eine höhere Schluckbarkeit, Schmackhaftigkeit und Akzeptanz kleiner Tabletten, mit der geringsten Präferenz für die große runde Formulierung. Die Ergebnisse der EMG- und BI-Messungen stehen mit dieser Bewertung im Einklang, was auf eine insgesamt höhere Schluckbelastung bei Einnahme größerer Tabletten hinweist. Die Studienergebnisse bestätigen die Validität und Reliabilität von Fragebogen und ZEP, da sich frühere Ergebnisse zu Form- und Größenpräferenzen reproduzieren ließen. Zudem konnte die Anwendbarkeit beider Methoden auf andere Altersgruppen belegt werden. Objektive und subjektive Methoden erfassen leicht unterschiedliche, sich jedoch ergänzende Dimensionen der Fragestellung. Die EMG-/BI-Messung erwies sich als nützlich zur objektiven Quantifizierung des Schluckablaufs, bot jedoch keinen wesentlichen Mehrwert gegenüber weniger aufwändigen Verfahren wie ZEP oder Fragebogen.

Zusammenfassung (Englisch)

Taking solid oral dosage forms (FOD) poses a considerable challenge for patients of various age groups. In order to reduce medication problems related to intake, standardized and validated assessment methods are required to develop patient-friendly and safe formulations.

In this monocentric, controlled, open-label, randomized study, 280 subjects aged ≥ 12 years were examined, evenly distributed across five age groups with a balanced gender distribution. The aim of the study was to methodically compare three methods for assessing swallowability and palatability of FOD, including an instrumental measurement of swallowing processes using electromyography (EMG) and bioimpedance (BI), an objective observation of gestures and facial expressions according to standardized criteria (composite endpoint, ZEP), and a subjective assessment using a questionnaire. Influencing factors such as age, gender, experience of use, and tablet shape and size were analyzed in terms of their effects on acceptance and swallowing process. Questionnaires and ZEP, which had previously been developed and validated in pediatric studies, were applied to adults for the first time. Measurements were taken while swallowing saliva, water, and bread to create individual swallowing profiles. The subjects then received four placebo tablets in randomized order: "small-round" (6 mm), "large-round" (13 mm), "small-oblong" (6×2.5 mm), and "large-oblong" (14.5×5.7 mm).

In the questionnaire, general swallowability of the "small round" tablet was highest (86.8% "satisfied" or "very satisfied"), followed by the "small oblong" tablet (83.9%). The "large round" tablet received the most negative ratings (51.1% "dissatisfied" or "very dissatisfied"). In ZEP, the two small formulations were rated equally well (96.4% "at least good"), while acceptance as "at least good" was lower for the "large oblong" tablet (81.1%) and lowest for the large round tablet (67.1%). EMG and BI measurements confirmed that tablet size significantly influences swallowing behavior, with smaller tablets requiring a shorter duration of laryngeal elevation and swallowing process, as well as a lower extent and maximum of EMG activity. There were no significant differences between the tablet shapes, with the exception of the large round tablet, which showed an increased level of EMG activity. Age-related differences in acceptance and swallowing process were minor. There also were hardly any gender-specific effects. Experience with taking tablets increased the acceptance of small tablets.

The questionnaire and ZEP consistently showed a higher swallowability, palatability, and acceptability of small tablets, with the lowest preference for the large round formulation. The results of the EMG and BI measurements are consistent with this assessment, which may indicate a higher overall swallowing burden when taking larger tablets. The study results confirm the validity and reliability of the questionnaire and ZEP, as previous findings on shape and size preferences could be reproduced. In addition, the applicability of both methods to other age groups could be demonstrated. Objective and subjective methods capture slightly different but complementary dimensions of the question. EMG/BI measurement proved useful for objectively quantifying the swallowing process but did not offer any significant added value compared to less complex methods such as ZEP or questionnaires.

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> , auf Deutsch: Varianzanalyse
BI	Bioimpedanz
∅	Durchmesser
eCRF	Elektrisches Fallberichtsformular
EDC	<i>Electronic Data Capture</i> , auf Deutsch: Elektronische Datenerfassung
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , auf Deutsch: Europäische Arzneimittel-Agentur
EmBi	Kombiniertes Elektromyographie-/Bioimpedanz-Messgerät (<i>Rehalngest®</i>)
EMG	Elektromyographie
EU	Europäische Union
FEES	Flexible endoskopische Evaluation des Schluckakts
FOD	Feste orale Darreichungsformen
GMP	<i>Good manufacturing practices</i> , auf Deutsch: Gute Herstellungspraxis
ICH	<i>International Conference for Harmonization</i> , auf Deutsch: Internationale Konferenz zur Harmonisierung
KI	Konfidenzintervall
LS-Mittelwert	<i>Least Squares</i> -Mittelwert, auf Deutsch: „Mittelwert der kleinsten Quadrate“ Es handelt sich um einen adjustierter Mittelwert, der auf den Modellschätzungen einer Varianzanalyse beruht und den Einfluss von Kovariaten statistisch berücksichtigt.
N	Anzahl
SD	<i>Standard Deviation</i> , auf Deutsch: Standardabweichung
Sek.	Sekunde
Tab.	Tabletten
VFS	Videofluoroskopie des Schluckens
vs.	Versus
WHO	<i>World Health Organization</i> , auf Deutsch: Weltgesundheitsorganisation
ZEP	Zusammengesetzter Endpunkt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Hintergrund.....	1
1.1.1	Herausforderungen bei der Arzneimittelentwicklung und der politische Kontext	2
1.1.2	Ergebnisse der Akzeptanztestung altersgerechter Darreichungsformen unter Verwendung verschiedener methodischer Ansätze	4
1.1.3	Schlucken: Physiologie, Einflussfaktoren und Diagnostik	8
1.2	Ziele	11
2	Material und Methoden	12
2.1	Studiendesign.....	12
2.2	Population	13
2.2.1	Rekrutierung und Quelle der Teilnehmenden	13
2.2.2	Einschlusskriterien.....	13
2.2.3	Ausschlusskriterien.....	13
2.2.4	Abbruchkriterien	14
2.3	Studienmedikation.....	14
2.4	Durchführung	16
2.5	Endpunkte	18
2.5.1	Apparative Messung der Schluckbarkeit von Tabletten	18
2.5.2	Objektive Bewertungskriterien der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit.....	18
2.5.3	Subjektive Einschätzung der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit	20
2.6	Numerische Bewertung der Endpunkte.....	20
2.6.1	Bewertung der Schluckbarkeit	20
2.6.2	Bewertung der Schmackhaftigkeit	21
2.6.3	Akzeptanz als zusammengesetzter Endpunkt.....	21
2.7	Kombiniertes Elektromyographie-/Bioimpedanz-Messgerät	22
2.8	Statistik.....	25
2.8.1	Fallzahlberechnung	25
2.8.2	Datenerfassung	25
2.8.3	Datenbereinigung.....	25
2.8.4	Statistische Methoden	26
2.9	Ethik.....	27

3	Ergebnisse.....	28
3.1	Bioimpedanz-Messungen.....	29
3.1.1	Dauer der Kehlkopfhebung	29
3.1.2	Maximale Kehlkopfhebung	30
3.1.3	Geschwindigkeit der Kehlkopfhebung	31
3.1.4	Dauer des Schluckvorgangs bzw. der Schluckbewegung	32
3.1.5	Ausmaß des Kehlkopfverschlusses.....	33
3.2	Elektromyographie-Messungen	34
3.2.1	Maximale EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs.....	34
3.2.2	Ausmaß der EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs	35
3.2.3	Ausmaß der Schluckvorbereitung und Bolusformung	36
3.2.4	Maximale EMG-Aktivität während der Schluckvorbereitung	37
3.3	Trinkmenge bei Tabletteneinnahme.....	38
3.4	Objektive Bewertungskriterien	39
3.5	Subjektive Einschätzung.....	43
3.6	Zusammenschau aller Ergebnisse im Kontext von Tablettenmerkmalen, Alter, Geschlecht und Anwendungserfahrung.....	47
4	Diskussion.....	50
4.1	Limitationen	53
4.2	Fazit und Ausblick.....	55
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	57
6	Anhang	63
6.1	Aufklärungen.....	63
6.2	Arbeitsblätter	64
6.3	Fragebogen	65
6.4	Datenverarbeitung und -berechnung der Schluckparameter.....	66

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Einnahme von Arzneimitteln in Form fester oraler Darreichungen (FOD), wie Tabletten oder Kapseln, stellt die häufigste therapeutische Intervention bei akuten wie auch bei chronischen Erkrankungen dar [1]. Gleichwohl ist das Schlucken solcher Präparate bei vielen Patient*innen nur eingeschränkt möglich und wird insbesondere in der Pädiatrie, aber auch in anderen Altersgruppen aus verschiedenen Gründen oftmals als mühsam empfunden [2-4]. Außerdem gibt es Berichte, dass nicht nur Personen mit diagnostizierter Schluckstörung (Dysphagie), sondern auch bis zu 40% der Allgemeinbevölkerung Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben können [5]. Die Wahl einer Darreichungsform, die den individuellen Bedürfnissen und Präferenzen der Patient*innen entspricht, kann die Therapietreue verbessern und so den Behandlungserfolg positiv beeinflussen [6].

Für die Entwicklung geeigneter und geprüfter Arzneiformen ist die Etablierung verlässlicher und einheitlicher Messmethoden unerlässlich [7]. Obwohl verschiedene Ansätze erprobt wurden, besteht bislang keine Einigung auf ein standardisiertes Prüfverfahren, das über alle Altersgruppen zur Akzeptanztestung fester oraler Darreichungsformen eingesetzt werden kann [8]. Die vorliegende Arbeit widmet sich daher der Prüfung verschiedener Messmethoden und soll einen Beitrag zur Entwicklung eines harmonisierten, nichtinvasiven Messverfahrens leisten, das sowohl im klinischen Alltag als auch in der pharmazeutischen Entwicklung eingesetzt werden kann.

Untersucht wurden hierzu 280 Proband*innen im Alter ab 12 Jahren bis ins hohe Erwachsenenalter. Die Methodenauswahl basierte auf Verfahren, die bereits in früheren Studien an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf etabliert wurden, sowie auf dem apparativen Messsystem *Rehalngest*® (kombiniertes Elektromyographie-/Bioimpedanz-Messgerät, im Folgenden EmBi genannt), das in der Lage ist, den Schluckablauf der oralen und pharyngealen Phase zu objektivieren. Mit Hilfe dieses Messgeräts sollte der Schluckvorgang bei Kindern im Alter ab ≥ 12 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen so differenziert erfasst werden, dass nicht nur Störungen, sondern auch subtile Unterschiede im Schluckablauf nach Einnahme verschiedener FOD aufgezeigt werden können.

Im Folgenden wird zunächst auf die Herausforderungen bei der Entwicklung von Arzneimitteln und den politischen Kontext eingegangen, anschließend der aktuelle Forschungsstand dargestellt und abschließend eine Einführung in die Grundlagen der Schluckphysiologie sowie in die etablierten Verfahren der Dysphagiediagnostik gegeben. Dies soll ein besseres Verständnis für die Messergebnisse des EmBi ermöglichen und deren Interpretation im Kontext zum Beispiel altersbedingter Veränderungen des Schluckprozesses erleichtern.

1.1.1 Herausforderungen bei der Arzneimittelentwicklung und der politische Kontext

Die Entwicklung von Arzneimitteln, die den spezifischen Bedürfnissen verschiedener Altersgruppen gerecht werden, ist mit diversen Herausforderungen verbunden. Während sich viele Medikamente an einem erwachsenen Durchschnittspatienten orientieren, weichen die Anforderungen von Kindern und älteren Menschen in wesentlichen Punkten davon ab. [9] Sie stellen nicht nur hinsichtlich ihrer physiologischen und kognitiven Voraussetzungen eine besonders vulnerable Personengruppe dar, sondern auch im Hinblick auf die Verfügbarkeit passender, zugelassener Arzneimittel [10]. Hinzu kommt, dass beide Gruppen in klinischen Studien traditionell unterrepräsentiert sind [11]. Dies führt dazu, dass viele Medikamente ohne belastbare Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten verordnet werden [12].

In der Behandlung von Kindern kommen häufig flüssige Arzneiformen wie Sirup oder modifizierte Präparate für Erwachsene wie beispielsweise gemörserte Tabletten zum Einsatz. Gründe für den Einsatz von Sirup sind unter anderem die Sorge vor einer möglichen Aspiration fester Bestandteile oder Zweifel an der altersgerechten Anwendbarkeit und Akzeptanz von FOD bei Kindern [13]. Der sogenannte „Off-Label-Use“ (Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsbereichen) ist in der Kinderheilkunde weit verbreitet [14]. Dieser birgt ein erhöhtes Risiko für Unter- oder Überdosierung, mangelhafte Wirksamkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen [12, 15]. Pädiatrische Darreichungsformen müssen so gestaltet sein, dass sie eine präzise, alters- und gewichtsadaptierte Dosierung bei Kindern in ihren unterschiedlichen Entwicklungsstadien gewährleisten [16]. Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat in einem *Technical Report* (2009) auf die weltweit bestehenden Versorgungslücken bei altersgerechten Darreichungsformen hingewiesen [10]. Kinder bilden eine besonders vielfältige Patientengruppe mit entwicklungsbedingten Unterschieden hinsichtlich des Stoffwechsels, der Enzymaktivität, des Schluckverhalten und der Akzeptanz von Arzneiformen, sodass eine direkte Übertragung von Studienergebnisse anderer Altersgruppen nicht möglich ist [17]. Daher wurde im Dokument *EMA/ICH E11* (2001) von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) eine standardisierte Altersklassifikation vorgeschlagen, nach der in klinischen Studien zwischen Frühgeborenen, reifen Neugeborenen (0-27 Tage), Säuglingen und Kleinkindern (28 Tage bis 23 Monate), Kindern (2-11 Jahre) sowie Jugendlichen (12-16/18 Jahre, abhängig von der regionalen Definition) differenziert werden soll [18]. Die Altersgruppe der 2- bis 11-Jährigen wird inzwischen für die Entwicklung pädiatrischer Darreichungsformen weiter unterteilt in Vorschulkinder (2-5 Jahre) und Schulkinder (6-11 Jahre). Diese zusätzliche Differenzierung trägt der Tatsache Rechnung, dass sich insbesondere im Übergang vom Vorschul- zum Schulalter wesentliche Fähigkeiten in der sicheren Handhabung fester Darreichungsformen verändern [2]. Die Planung und Durchführung von Studien an vulnerablen Patientengruppen wie Kindern ist jedoch mit erheblichen ethischen, regulatorischen und praktischen Herausforderungen verbunden [7]. Anspruchsvoll ist zum Beispiel die altersgerechte Aufklärung, die eine eigene Zustimmung der Kinder ermöglicht, rechtlich jedoch immer die zusätzliche Einwilligung der Eltern erfordert [19]. Erschwert wird die Durchführung zudem durch eingeschränkte Rekrutierungsmöglichkeiten, die sich u.a. aus der limitierten Verfügbarkeit geeigneter Proband*innen ergeben [20, 21]. Entsprechend ist die Generierung solider Daten zur Akzeptanz, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Darreichungsformen methodisch aufwendig, langwierig und wirtschaftlich für die pharmazeutische Industrie zumeist unattraktiv [22, 23]. Das *Reflection Paper* der EMA

aus dem Jahr 2006 griff die gesamte Problematik systematisch auf und stellte die bestehenden Defizite bei der Entwicklung pädiatrischer Arzneiformen übersichtlich dar. Besonders hervorgehoben wurden die unzureichenden Kenntnisse zur Akzeptanz verschiedener Formulierungen sowie zur Sicherheit eingesetzter Hilfsstoffe, ebenso wie die mangelnde ökonomische Attraktivität für pharmazeutische Unternehmen [2]. Als Reaktion darauf verabschiedete die Europäische Union (EU) im Dezember 2006 eine Verordnung, die die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln für die pädiatrische Anwendung auf eine verbindliche Grundlage stellte. Zentrales Instrument waren die sogenannten pädiatrischen Prüfkonzpte (*Paediatric Investigation Plans*), die Hersteller neuer Medikamente verpflichten, die Eignung ihrer ursprünglich für Erwachsene entwickelten Arzneimittel gezielt auch für Kinder zu prüfen und geeignete galenische Zubereitungen bereitzustellen. Neben diesen Verpflichtungen wurden zugleich Anreize geschaffen, etwa durch verlängerte Schutzrechte und andere regulatorische Vorteile, um die Forschung und Entwicklung im Bereich kindgerechter Arzneimittel wirtschaftlich attraktiver zu gestalten [24].

Für belastbare Aussagen zur Eignung verschiedener Darreichungsformen sind gezielte Datenerhebungen und die Weiterentwicklung standardisierter Messverfahren erforderlich, um valide und vergleichbare Ergebnisse zur sicheren Dosierung und Einnahme pädiatrischer Arzneiformen gemäß den EMA-Anforderungen zu ermöglichen [24]. Daher wurden u.a. an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie der Universitätsklinik Düsseldorf klinische Studien durchgeführt, deren Ergebnisse im folgenden Abschnitt 1.1.2 noch ausführlicher dargestellt werden. Untersucht wurde die Akzeptanz alternativer Darreichungsformen bei Kindern unterschiedlichen Alters und die Validität der eingesetzten Methoden [25]. Dabei zeigte sich beispielsweise, dass die bislang in der Pädiatrie üblichen flüssigen Formulierungen wie Sirup den Anforderungen an eine zuverlässige und sichere Therapie, insbesondere bei Neugeborenen und Kleinkindern, nicht in vollem Umfang genügen [26, 27]. Es konnte aber belegt werden, dass Minitabletten eine gute und sicher dosierbare Alternative darstellen können [27, 28]. Diese Erkenntnisse fanden bereits 2013 Eingang in die Empfehlungen der EMA: In der finalen Version der *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use* wurde die bis dahin bestehende Zurückhaltung gegenüber festen oralen Darreichungsformen bei Kindern unter sechs Jahren aufgegeben. Stattdessen wurde der Einsatz kindgerechter Alternativen wie Minitabletten ausdrücklich begrüßt [7]. Zehn Jahre nach Inkrafttreten der Verordnung von 2006 wurde in einem Evaluationsbericht der EMA eine positive Gesamtbilanz gezogen, da sich die Datenlage durch hochwertige Studien verbessert und die Zahl kindgerechter Medikamentenzulassungen zugenommen hatte. Trotzdem blieben Herausforderungen bestehen, etwa Verzögerungen bei Studien nach der Marktzulassung für Erwachsene sowie ein ungedeckter Bedarf an Forschung in der Neonatologie und bei Kindern mit schwerwiegenden oder seltenen Erkrankungen [29]. Um Verbesserungsmöglichkeiten gezielt anzugehen, veröffentlichten EMA und Europäische Kommission 2020 einen gemeinsamen Aktionsplan, der fünf zentrale Handlungsfelder umfasste. Dazu gehörten die kontinuierliche Erfassung pädiatrischer Bedarfe in verschiedenen Gebieten, die Stärkung der Zusammenarbeit zwischen Entscheidungsträgern und internationalen Behörden, die Beschleunigung klinischer Prüfungen sowie die Vereinfachung regulatorischer Verfahren. Zudem sollte die Transparenz über die bisherige Forschung und wissenschaftliche Fortschritte zur Entwicklung und Verfügbarkeit alternativer Darreichungsformen weiter gefördert werden [30].

Die Herausforderungen bei der Einnahme von FOD bestehen über die Pädiatrie hinaus. In weiteren Untersuchungen sollten auch andere Randgruppen in den Blick genommen werden: Stegemann et al. machten 2012 in der Publikation *Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy* darauf aufmerksam, dass Schluckstörungen und Dysphagien bei älteren Menschen ein unterschätztes, infolge der demographischen Alterung in den kommenden Jahrzehnten jedoch stark wachsendes Problem für die Arzneimiteleinnahme darstellen werden. Etwa ein Drittel der Patient*innen in Pflegeeinrichtungen weise ihren Angaben zufolge erhebliche Schwierigkeiten beim Schlucken fester Formulierungen auf [31]. 2020 veröffentlichte die EMA das *Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population*, in dem nun auch Untersuchungen und Daten zur Akzeptanz oraler Darreichungsformen für ältere Patient*innen gefordert werden, die oftmals praktischen Medikationsproblemen gegenüberstünden. So könnten sie Schwierigkeiten mit der Handhabbarkeit von Verpackungen, der Komplexität von Einnahmeschemata und der Lesbarkeit von Packungsbeilagen haben. Zusätzlich seien große Tabletten und Kapseln teils schwer zu schlucken, während sich kleine Präparate oft schlecht greifen oder aus dem Blister entnehmen ließen. Flüssige Zubereitungen könnten ein Aspirationsrisiko bergen und Polypharmazie erhöhe zudem die Gefahr von Einnahmefehlern, Interaktionen und mangelnder Adhärenz. Zusammenfassend betont die EMA in ihrem Schreiben, dass die Variation und Ausprägung altersbedingter Einschränkungen sehr unterschiedlich seien, sodass eine Klassifikation besser nach spezifischen Bedürfnissen als nach dem chronologischen Alter erfolgen sollte [3]. Der Einfluss von Alterungsprozessen eines Menschen auf dessen Tabletteneinnahme wird nochmals am Ende des Abschnitts 1.1.3 ausführlicher aufgegriffen.

1.1.2 Ergebnisse der Akzeptanztestung altersgerechter Darreichungsformen unter Verwendung verschiedener methodischer Ansätze

Nachdem bereits in den 1960er-Jahren erste alternative Darreichungsformen entwickelt wurden, hat das Thema in den vergangenen zwei Jahrzehnten deutlich an wissenschaftlicher und industrieller Bedeutung gewonnen [8]. Dieses wiedererwachte Interesse beruht, wie in Abschnitt 1.1.1 erklärt, maßgeblich auf regulatorischen Impulsen, die eine stärkere Berücksichtigung kindlicher Bedürfnisse in der Arzneimittelentwicklung fordern [32]. Zuvor fehlten belastbare Daten zu Präferenzen oraler Arzneiformen in unterschiedlichen Altersgruppen [33]. Inzwischen liegt eine wachsende Zahl klinischer Studien zur Akzeptanz oraler Darreichungsformen vor, deren Ergebnisse als Referenz für neue Empfehlungen und Verordnungen dienen [27, 28, 34-36]. Zwei Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2017 [37] und 2025 [8] fassen die wichtigsten Meilensteine zusammen und haben zu größerer Transparenz in diesem Forschungsfeld beigetragen. Es zeigt sich deutlich, dass sich insbesondere die Minitablette als vielversprechende Applikationsform durchgesetzt hat [32]: In der Studie von Spomer et al. (2012) wurde die Akzeptanz und Schluckbarkeit von 2 mm großen, unbeschichteten Minitabletten bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren mit einem Glukosesirup verglichen, der bislang als Goldstandard für die orale Medikamentengabe im Kleinkindalter galt. Die Minitabletten zeigten eine gleichwertige oder sogar bessere Akzeptanz, und selbst Säuglinge ab sechs Monaten konnten sie problemlos schlucken [27]. Klingmann et al. (2013) bestätigten diese Ergebnisse in einer größeren *Cross-over-Studie* mit 306 Kindern im gleichen Alter, in der sowohl beschichtete als

auch unbeschichtete Minitabletten dem Sirup ausnahmslos überlegen waren [28]. In einer Folgestudie zeigten Neugeborene im Alter von 2-28 Tagen ebenfalls eine gute Akzeptanz und sichere Einnahme der 2 mm großen, unbeschichteten Minitablette, sodass eine Gabe bereits im Neugeborenenalter möglich erscheint [38]. Eine Übersichtsarbeit fasste die Ergebnisse zusammen und schlussfolgerte die durchweg bessere Akzeptanz von Minitabletten gegenüber Sirup in allen Altersgruppen [39].

Flüssige orale Darreichungsformen, insbesondere Sirup, gelten traditionell als kindgerecht, zeigen in der Praxis jedoch deutliche Limitationen. Venables et al. (2015) identifizierten in qualitativen Interviews mit Eltern chronisch kranker Kinder mehrere Einflussfaktoren auf die Einnahmehereitschaft: Rund ein Drittel der Kinder verweigerten Medikamente zumindest gelegentlich, meist wegen des unangenehmen Geschmacks. Auch Alter, sozioökonomischer Status, Beschaffenheit und Volumen der Präparate spielten eine Rolle und bewegten Eltern häufig zur Manipulation der Medikamente, etwa durch Mischen mit Speisen oder das Abmessen von Teilmengen, mit potenziellen Risiken für Dosiergenauigkeit und Arzneimittelsicherheit [40]. Yin et al. (2010) beschrieben häufige Dosierungsfehler, insbesondere bei der Verwendung von Messbechern [26]. Insgesamt erwies sich Sirup damit sowohl hinsichtlich Akzeptanz als auch korrekter Anwendung als problematisch, sodass alternative Darreichungsformen evaluiert werden sollten.

Minitabletten umgehen zentrale Probleme flüssiger Arzneiformen, insbesondere hinsichtlich Stabilität, Geschmack und Dosiergenauigkeit [41]. Diese und weitere Faktoren, die die Einnahmehereitschaft beeinflussen, wurden umfangreich untersucht: Der Geschmack, der eine entscheidende Rolle für die Akzeptanz spielt [40, 42, 43], kann durch Beschichtung der Tabletten mit Polymer-Überzügen maskiert werden, die zugleich der verzögerten Wirkstofffreisetzung oder Magensaftresistenz dienen [8, 44, 45]. Eine Herausforderung beim Einsatz von Minitabletten besteht darin, dass sie aufgrund ihrer kleinen Größe nur eine begrenzte Wirkstoffmenge transportieren können (z.B. bei einem Durchmesser von 2 mm rund 2,5 mg) [39]. Studien zeigten, dass Kinder auch eine größere Menge Minitabletten einnehmen können, um eine therapeutisch wirksame Dosis zu erreichen: Kluk et al. (2015) berichteten über eine gute Akzeptanz von 5 bis 10 Minitabletten à 2-3 mm bei Zwei- bis Dreijährigen [46]. Klingmann et al. (2018) untersuchten 372 Kinder im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren, die altersabhängig unterschiedliche Mengen von 2 mm großen Minitabletten sowie Sirup erhielten. Bereits Säuglinge (6-23 Monate) akzeptierten 25 bzw. 100 Tabletten besser als Sirup, und auch ältere Kinder (2-5 Jahre) nahmen bis zu 400 Tabletten problemlos ein. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass selbst Säuglinge größere Tablettenmengen sicher und zuverlässig einnehmen können [35]. Zur Erreichung höherer Wirkstoffmengen wurden außerdem größere Tabletten geprüft. Während Erwachsene kleine gegenüber großen Tabletten bevorzugten und Oblongtabletten gegenüber runden Formen als vorteilhaft bewerteten [47, 48], fehlten bis vor kurzem entsprechende Untersuchungen bei Kindern [49]. Es ist bekannt, dass mit zunehmender Tablettengröße der Anteil älterer Menschen steigt, die die Tabletteneinnahme nicht bewältigen können. [50] Münch et al. (2021) prüften erstmals die Akzeptanz einer kleinen Oblongtablette (2,5 × 6 mm), wie sie auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, an 280 Kindern im Alter von 1-5 Jahren. Die Bewertung der Akzeptanz erfolgte anhand des ZEP und zeigte für die kleine Oblongtablette in allen Altersgruppen vergleichbare Ergebnisse wie Sirup, jedoch eine deutlich bessere Schluckbarkeit und seltener negative Reaktionen in der Schmackhaftigkeit [51]. Eine genaue Definition der verwendeten Begriffe Akzeptanz, Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit erfolgt im nächsten

Absatz. Alle weiteren FOD, die in diesem Projekt verwendet und im Rahmen der Methodenentwicklung berücksichtigt wurden, waren zuvor auch in einer umfangreichen Fragebogenstudie unserer Arbeitsgruppe unter Wargenau et al. (2024) genutzt worden, um die Präferenzen von Kindern, Eltern und medizinischem Fachpersonal zu erfragen. Eine Altersgruppe von 6- bis unter 12-Jährigen bewertete neben Sirup und Minitabletten die Tablettenformulierungen („klein-rund“: Ø 6 mm und „klein-oblong“: 6 × 2,5 mm). Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren bekamen die größeren festen Präparate („groß-rund“: Ø 13 mm und „groß-oblong“: 14,5 × 5,7 mm) zum Vergleich vorgelegt. In allen Teilnehmergruppen wurde die Oblongtablette sowohl in der kleinen als auch in der großen Variante besser bewertet als die jeweilige kleine oder große runde Tablette. [52]. Münch et al. (2024) bestätigten diese Ergebnisse mit denselben Formulierungen unter aktiver Einnahme. Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren sowie Jugendliche von 12 bis unter 18 Jahren erhielten jeweils drei von vier Präparaten (Minitabletten, Sirup, runde oder Oblongtabletten). Bei den Jüngeren bestand kein signifikanter Unterschied zwischen runden und Oblongtabletten, während ältere Teilnehmende Oblongtabletten signifikant häufiger akzeptierten. Insgesamt wurden feste Darreichungsformen besser bewertet als Sirup, wobei bei den Jüngeren die Minitabletten und bei den Älteren die Oblongtabletten die höchsten Akzeptanzwerte erreichten [25].

In den aufgeführten Studien wurde die Akzeptanz von FOD mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen untersucht. Dabei bestanden deutliche Unterschiede in Bezug auf die Eigenschaften der eingesetzten Formulierungen, Untersuchungstechniken, Bewertungskriterien und die untersuchten Altersgruppen. Ein Teil der Arbeiten stellte zum Beispiel (Mini-)Tabletten in den direkten Vergleich mit sonstigen oralen Darreichungsformen wie Sirup oder festen Formulierungen [27, 28, 34, 51], während andere Untersuchungen ohne Vergleichsarm durchgeführt wurden [36, 46, 53]. Teils kamen in Präferenzstudien auch Befragungen oder Interviews zum Einsatz, um für die Akzeptanz verschiedener galenischer Optionen eine subjektive Bewertung zu erhalten, wie bei Wargenau et al. (2024) [52]. Hinsichtlich der zugrunde gelegten Bewertungskriterien fehlte lange Zeit eine einheitliche Definition für die Akzeptanz. Frühere Studien setzten diese überwiegend mit der Schluckbarkeit (*Swallowability*) gleich, also der Fähigkeit, eine Darreichungsform vollständig und ohne relevante Schwierigkeiten zu schlucken. Erst in späteren Arbeiten wurde die Schmackhaftigkeit (*Palatability*) als eigenständiger Einflussfaktor berücksichtigt. Sie umfasst sichtbare und hörbare Reaktionen etwa in Mimik, Gestik und verbalen Äußerungen auf Sinneseindrücke, wie zum Aussehen, Geschmack oder Mundgefühl der Tablette. Die EMA-Leitlinie von 2013 empfiehlt bei der Wahl geeigneter Formulierungen, die Akzeptanz als zentrales Kriterium zu bewerten und dabei beide Dimensionen, sowohl die Schluckbarkeit wie auch die Schmackhaftigkeit, gleichermaßen einzubeziehen [7]. Daher entwickelte unsere Forschungsgruppe mit der Arbeit von Wargenau et al. 2022 den *Composite Endpoint for Acceptability Evaluation of Oral Drug Formulations in the Pediatric Population*, hier „zusammengesetzter Endpunkt, ZEP“ genannt. Dieses inzwischen international eingesetzte Verfahren vereint validierte Messmethoden zur Beurteilung der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit bei Kindern verschiedener Altersgruppen, um aus dieser Kombination valide Rückschlüsse auf die Akzeptanz als zusammengesetzten Endpunkt zu gewinnen. In allen Altersgruppen lagen die Akzeptanzraten auf Basis des ZEP niedriger als bei einer alleinigen Bewertung der Schluckbarkeit. Dieser Unterschied verdeutlicht, dass die alleinige Betrachtung der Schluckbarkeit zu einer Überschätzung der Akzeptanz führen kann. [54]. Der ZEP wurde sowohl retrospektiv anhand von Daten aus zwei

früheren Studien [51, 55] als auch prospektiv über alle pädiatrischen Altersgruppen hinweg validiert [25]. Auch in der Studie von Münch et al. (2023) bestätigte sich seine Eignung zur Evaluation der Akzeptanz [41]. Die EMA bescheinigt dem ZEP im Support Letter von 2023, einen klar definierten und den regulatorischen Anforderungen entsprechenden Standard darzustellen, dessen Validität umfassend geprüft wurde und der somit eine zuverlässige Grundlage für künftige Akzeptanztestung bietet. Zugleich wird empfohlen, zukünftig zusätzliche Faktoren wie die Handhabung des Arzneimittels mit einzubeziehen, um das Akzeptanzkonzept zu ergänzen [56]. In der hier vorliegenden Arbeit wurde der ZEP als eine von drei Methoden angewandt. Die Anwendbarkeit des ZEP ist nicht auf die Pädiatrie beschränkt, sondern kann an die Bedingungen anderer Altersgruppen angepasst und auch für Erwachsene eingesetzt werden. Dazu wurden in dieser Studie neue, altersadaptiert angepasste Beobachtungskriterien zur Bewertung der Schmackhaftigkeit für Proband*innen ≥ 12 Jahre definiert (s. Abschnitt 2.5.2.2).

Neben Fragebogenstudien zur subjektiven Beurteilung der Akzeptanz und Präferenz durch Proband*innen, sowie dem ZEP als objektivem Messverfahren besteht auch die Möglichkeit, apparative Messmethoden in die Untersuchung der Tabletteneinnahme zu integrieren. Eine solche apparative Untersuchung führten u.a. Yamamoto et al. (2014) an 14 männlichen Probanden im Alter von 24-33 Jahren durch, um den Einfluss physikalischer Tabletteneigenschaften auf das Schluckverhalten gesunder Erwachsener zu analysieren. Es wurden Tabletten unterschiedlicher Größe ($\varnothing$ 8 mm und $\varnothing$ 9 mm), Anzahl (eine bis drei Tabletten pro Schluck) und Oberflächenbeschaffenheit (mit und ohne Beschichtung) mit 15 ml Wasser geschluckt. Wie auch in diesem Projekt wurden elektromyographische (EMG) Signale der suprahyoidalen Muskulatur und darüber hinaus videofluoroskopische Aufnahmen angefertigt, um die Muskelaktivität, die Schluckanzahl und die Position der Tablette im Mund-Rachen-Raum während der Aufzeichnung zu erfassen. Die Ergebnisse zeigten, dass eine größere Tablettengröße, eine höhere Tablettenanzahl sowie das Fehlen einer Beschichtung mit einer signifikant erhöhten Muskelaktivität (größere EMG-Fläche und -Dauer) und einer höheren Anzahl notwendiger Schluckakte einhergingen. Es wurde geschlussfolgert, dass verschiedene Eigenschaften von Tabletten das Schluckmuster selbst bei gesunden Proband*innen messbar beeinflussen und somit bei der Arzneimittelgestaltung, insbesondere für Menschen mit Dysphagie, berücksichtigt werden sollten [57]. Während Yamamoto et al. (2014) ausschließlich gesunde Proband*innen untersuchten, führte Carnaby-Mann et al. (2005) vergleichbare apparative Untersuchungen an 36 Erwachsenen mit Dysphagie durch. Zum Einsatz kamen dabei eine Kombination aus Videoendoskopie, EMG und Atemflussmessung, um den Schluckakt beim Vergleich konventioneller Tabletten mit orodispersiblen Tabletten zu erfassen. Die Ergebnisse zeigten, dass das Schlucken konventioneller Tabletten mit einem höheren physiologischen Aufwand verbunden war als die Einnahme von oral zerfallenden Tabletten: Die Patient*innen benötigten für Standardtabletten signifikant mehr Schluckvorgänge, eine längere Schluckdauer und längere Apnoephasen sowie eine höhere Muskelaktivität. Die Mehrheit der Teilnehmenden äußerte eine klare Präferenz für die Darreichungsform der orodispersiblen Tabletten [5].

Auch im Rahmen der in dieser Arbeit durchgeführten Studie kam ein apparatives Messgerät zum Einsatz. Um die Messergebnisse besser einordnen zu können, wird im folgenden Kapitel der Schluckakt näher erläutert, gängige diagnostische Verfahren zur Erfassung von Schluckstörungen im klinischen Alltag vorgestellt und die spezifische Funktion des EmBi innerhalb der Studie beschrieben.

1.1.3 Schlucken: Physiologie, Einflussfaktoren und Diagnostik

Der physiologische Schluckakt ist ein komplex koordinierter sensomotorischer Vorgang, der in vier Phasen gegliedert wird: die orale Vorbereitungsphase, die orale Transportphase, die pharyngeale Phase und die ösophageale Phase [58]. Diese Einteilung ermöglicht ein differenziertes Verständnis und die Analyse von physiologischem und pathologischem Schluckverhalten in Forschung und Diagnostik.

Die *orale Vorbereitungsphase* umfasst die Aufnahme, Zerkleinerung und Einspeichelung der Nahrung sowie die Formung eines schluckfähigen Bolus [59]. Sie ist willentlich steuerbar, erfordert eine präzise Koordination der Lippen-, Wangen-, Zungen- und Kaumuskulatur und eine ausreichende Speichelproduktion [58]. Störungen äußern sich in vorzeitigem Bolusabgang in den Rachen (Pharynx), sog. *Leaking* oder unwillentlichem Austritt von Speichel oder Nahrung aus dem Mund, sog. *Drooling* [59]. In der anschließenden *oralen Transportphase* wird der Bolus durch eine wellenartige Zungenbewegung aktiv gegen den Gaumen und in Richtung Mundrachen (Oropharynx) befördert, während das Gaumensegel (Velum) den Nasenrachen (Nasopharynx) verschließt [58, 60]. Auch diese Phase unterliegt der willkürlichen Kontrolle, wobei sich Störungen erneut durch *Leaking* oder einer prolongierten Transitzeit äußern können [59]. Die nachfolgende *pharyngeale Phase* ist reflektorisch gesteuert und gilt als die kritischste Phase des Schluckakts [58]. Der Schluckvorgang wird ausgelöst, sobald der Bolus die Gaumenbögen passiert hat und initiiert den raschen Transport des Bolus durch den Pharynx in die Speiseröhre (Ösophagus) unter gleichzeitigem Verschluss der unteren Atemwege zum Schutz vor Aspiration [59]. Dies wird durch einen dreifachen Kehlkopfverschluss gewährleistet: Annäherung der Stellknorpel (Aryknorpel), Absenkung des Kehldeckels (Epiglottis) sowie Stimmlippenverschluss. Die suprahyoidale Muskulatur bewirkt gleichzeitig die anterosuperiore Hebung von Zungenbein (Hyoid) und Kehlkopf (Larynx). Das Ausmaß der superioren Hyoid-Exkursion ist abhängig von der Größe und Konsistenz des Bolus. Der Pharynx weitet sich, was die Boluspassage erleichtert und es kommt zur Öffnung des oberen Speiseröhrenschließmuskels (Ösophagussphinkter), sodass die Nahrung in den Ösophagus gleiten kann [58]. Störungen können zu einer Penetration (Nahrung gelangt in den Kehlkopfbereich bis oberhalb der Stimmlippen) oder Aspirationen (Nahrung gelangt in die unteren Atemwege unterhalb der Stimmlippen) führen [59]. Die abschließende *ösophageale Phase* beginnt mit dem Eintritt des Bolus in den Ösophagus und endet mit dessen Aufnahme in den Magen [60]. Der Transport erfolgt durch peristaltischer Kontraktionswellen der ösophagealen Muskulatur und ist vollständig autonom [58].

Der Schluckvorgang wird durch einen sensomotorischen Regelkreis gesteuert. Änderungen in diesem Regelkreis führen zu Änderungen des Schluckvorgangs. Im Alter gibt es zahlreiche Veränderungen, die nicht per se pathologisch sein müssen, sondern ein Ausdruck physiologischer Alterungsprozesse sind und zunächst als Presbyphagie bezeichnet werden [61]. Diese Veränderungen entwickeln sich meist schleichend und können über längere Zeit durch kompensatorische Mechanismen ausgeglichen werden. Reichen sie jedoch nicht mehr aus, kommt es zur Ausbildung einer altersbedingten Schluckstörung (Presbydysphagie) [62]. Eine verminderte Geruchs- und Geschmackswahrnehmung im Alter kann die Ess- und Trinklust reduzieren [63, 64]. Da diese eng mit sozialer Teilhabe verknüpft ist, können Schluckveränderungen im Alter neben medizinischen Risiken wie Aspirationspneumonie und Mangelernährung auch erhebliche psychosoziale Konsequenzen haben [61]. In der oralen Vorbereitungsphase kann Mundtrockenheit (Xerostomie) die Schluckfunktion beeinträchtigen, da Speichel für die Bolusbildung, die

Gleitfähigkeit des Nahrungsbreis und die Auslösung des Schluckreflexes unerlässlich ist [65]. Hauptursachen der Xerostomie im Alter sind u.a. altersbedingte Drüsenatrophien, Medikamentennebenwirkungen oder Dehydrierung [66, 67]. Auch nimmt die Muskelmasse und -kraft ab, was als Sarkopenie bezeichnet wird [68]. Durch eine verminderte Zungenkraft kann die Dauer der oralen Transportphase verlängert sein [69]. In der pharyngealen Phase kann die Schluckdynamik außerdem dadurch beeinträchtigt werden, dass sich die Lagebeziehungen der beteiligten Strukturen infolge altersbedingter Veränderungen von Binde- und Stützgewebe verschieben können [62]. Es wurde gezeigt, dass sich verschiedene Abstände, etwa zwischen Hyoid und Larynx sowie Hyoid und Atlas vergrößern [70, 71]. Dies könnte die bei älteren Menschen beobachtete stärkere Larynxelevation und die verlangsamte Annäherung des Larynx an das Hyoid erklären [62]. Außerdem ist bei älteren Menschen eine verzögerte Auslösung des Schluckreflexes zu beobachten [72]. Dies wird mit einer verminderten Sensibilität im Pharynx in Verbindung gebracht, die durch den Verlust kleiner myelinisierter Fasern des oberen Kehlkopfnerfs bedingt sein kann [73]. Infolge dieser Veränderungen verschieben sich die für die Reflexinitiierung relevanten Triggerpunkte weiter nach kaudal [74]. Eine weitere multifaktoriell beeinflusste Alterserscheinung ist die weniger weite und verkürzte Öffnung des oberen Ösophagusphinkters [71, 75]. Dadurch wird der beim Schlucken entstehende pharyngeale Unterdruck reduziert, was die Passage des Bolus durch den Pharynx zusätzlich erschwert [76]. Insgesamt ist die pharyngeale Passagezeit bei älteren Menschen verlängert [75, 77, 78]. Eine instabile Sitz- oder Kopfhaltung, wie sie bei Erkrankungen wie Parkinson oder nach Schlaganfall häufig auftritt, verschlechtert die Voraussetzungen für einen sicheren Schluckvorgang zusätzlich [58]. Dies bestätigte auch eine Studie, die das EmBi verwendete und zeigte, dass Veränderungen der Körperposition einen signifikanten Einfluss auf die Geschwindigkeit der Kehlkopfelevation haben [79].

Ergebnisse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden beim Schlucken sind in verschiedenen Publikationen uneinheitlich. In zwei Studien zeigten Männer im Vergleich zu Frauen größere Oropharynxvolumina, die das Schlucken eines größeren Bolus erlauben würden. [70, 80] In einer Studie von Dantas et al. (2009) wurden bei Frauen teils längere orale und pharyngeale Transitzeiten beobachtet [81]. Auch Alves et al. (2007) stellte eine langsamere Schluckgeschwindigkeit bei Frauen fest. [80] Einige andere Studien konnten keine signifikanten Geschlechtsunterschiede nachweisen [78, 82], sondern fanden vor allem alters- und konsistenzabhängige Effekte. Beim Schlucken von Püree zeigte sich zum Beispiel eine längere oropharyngeale Passagezeit als beim Schlucken von Flüssigkeiten, was eine bessere Kontrolle des Bolus ermöglicht [78]. Auch Elektromyografische Untersuchungen bestätigen, dass Dauer und Intensität der Muskelaktivität sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern durch die Konsistenz des Bolus beeinflusst werden und mit zunehmender Viskosität ansteigen. Insgesamt zeigte sich bei Kindern eine kürzere Dauer der Muskelaktivität, während die übrige Biomechanik dem Schluckmuster von Erwachsenen entspricht [83, 84]. Vallet et al. (2020) zeigten, dass Patient*innen mit Dysphagie kleine Tabletten (< 6,5 mm) gut akzeptieren, größere hingegen deutlich negativer bewerten und häufig modifizieren [48]. Altersbedingte Veränderungen sowie Konsistenz und Größe des Bolus können die Tabletteneinnahme somit erschweren [31].

Als Goldstandard in der Diagnostik von Dysphagien werden die Fiberendoskopische Schluckuntersuchung (FEES) und die Videofluoroskopie des Schluckens (VFS) eingesetzt [85]. Bei der FEES wird ein flexibles Endoskop durch den Nasengang in den Rachen eingeführt, um die anatomischen Verhältnisse und den Ablauf des Schluckakts direkt beobachten zu können. Hierbei wer-

den ein detailliertes Bild der pharyngealen Schluckphase und ggf. Hinweise auf Funktionsstörungen gewonnen [86]. Die Untersuchung erfolgt ohne Sedierung im Sitzen. Während der Untersuchung nimmt die Person eingefärbte Nahrung mit unterschiedlichen Konsistenzen (z.B. Brötchen, Pudding, Wasser) zu sich. Beim Schlucken wird geprüft, ob Nahrung vorzeitig in den Hypopharynx gelangt, Aspirationen auftreten – auch als stille Aspiration ohne Hustenreiz – oder ob Nahrungsreste nach dem Schluck im Pharynx verbleiben bzw. nachrutschen [87]. Bei der VFS kann der gesamte Schluckakt einschließlich der oralen, pharyngealen und ösophagealen Phase mithilfe eines kontrastmittelgestützten, radiologischen Verfahrens dargestellt werden. Zunächst erfolgt im lateralen Strahlengang die Gabe flüssiger Kontrastmittelboli mit steigendem Volumen, gefolgt von Boli mit puddingartiger und fester Konsistenz. [85]. Darüber hinaus ermöglicht die VFS unter anderem die Messung der oralen und pharyngealen Passagezeit, die anterior-superiore Hyolarynxbewegung, die Dauer des Gaumensegel-Rachen-Verschluss sowie Dauer und Ausmaß der Öffnung des oberen Ösophagusphinkters [88-90].

Das in dieser Studie genutzte kombinierte Elektromyographie-/Bioimpedanz-Messgerät (EmBi) bietet einen nicht-invasiven Ansatz zur objektiven Messung der pharyngealen Schluckphase [91] und ermöglicht somit auch den bedenkenlosen Einsatz bei Säuglingen und Kindern [92, 93]. Die Entwicklung dieses Gerät begann im Jahr 2009 im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekts einer Arbeitsgruppe der Technischen Universität Berlin und des Unfallkrankenhauses Berlin [92]. Ziel war die Gestaltung eines einfach anwendbaren Verfahrens zur Untersuchung des Schluckvorgangs, das im Gegensatz zu FEES und VFS nicht nur von Ärzt*innen, sondern auch von therapeutischem Fachpersonal sicher angewendet werden kann [94]. Die Umsetzung in ein praxisnahes System gelang in einem Anschlussprojekt mit Förderung durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie und in Kooperation mit der Firma HASOMED GmbH [92]. Seit 2015 wurde das Gerät unter dem Namen *Rehalngest®* vertrieben [91]. Inzwischen wurde der Vertrieb eigesellt; für Forschungszwecke ist das System jedoch weiterhin von erheblichem Nutzen.

Die Messung erfolgt über am Hals angebrachte Elektroden, mit denen Elektromyographie- (EMG) und Bioimpedanz- (BI) Signale abgeleitet werden. Diese ermöglichen im Idealfall eine automatische und simultane Erkennung des Schluckakts [95]. Die Elektromyographie (EMG) detektiert Aktionspotentiale der quergestreiften Pharynx Muskulatur bei Anhebung des Kehlkopfs und Zungenbeins. Erfasst wird dabei Beginn, Dauer und Intensität der muskulären Aktivität [95-97]. EMG-Messungen am Hals können durch Kopfbewegungen und die Aktivierung benachbarter Halsmuskeln gestört werden, sodass der Beginn der pharyngealen Schluckphase allein darüber nur unzureichend zu bestimmen ist. In Verbindung mit der Bioimpedanz (BI) gelingt jedoch eine deutlich genauere zeitliche Abgrenzung des Schluckes [98]. BI erfasst den elektrischen Widerstand biologischen Gewebes [92]. Durch die Applikation eines schwachen Wechselstroms über Hautelektroden und die gleichzeitige Messung des Spannungsverlusts (Impedanz) lassen sich Rückschlüsse auf den Zustand des Körpergewebes ziehen [99]. Die Bioimpedanz (BI) bildet auf diese Weise Veränderungen des Pharynx ab: Während der pharyngeale Raum in Ruhe überwiegend luftgefüllt ist und daher einen hohen elektrischen Widerstand aufweist, führt die Aufwärts- und Vorwärtsbewegung von Hyoid und Larynx während des Schluckens zu einer Verdrängung der Luft durch Verengung des Pharynx und einem charakteristischen Abfall der Impedanz [95]. Weder die Leitfähigkeit des geschluckten Mediums noch das Geschlecht der Testperson oder die Position der Messelektroden hatten in einer Studie von Schultheiss et al. (2013) einen

statistisch signifikanten Einfluss auf das BI-Signal [97]. Zu Vergleichs- und Validierungszwecken wurden VFS und FEES eingesetzt, die eine enge zeitliche Korrelation zu den EMG- und BI-Signalen zeigten. Auf dieser Basis ließen sich aus den BI-Kurven schluckspezifische Parameter wie Ausmaß, Geschwindigkeit und Dauer der Kehlkopfhebung ableiten [92, 97]. Die synchrone Erfassung beider Signale (EMG und BI) erlaubt also eine umfassende Abbildung verschiedener Kriterien, die zusammen eine präzise Beurteilung des Schluckablaufs zulassen [98].

Erste Studien zeigten eine hohe Zuverlässigkeit der automatischen Schluckererkennung mit klarer Abgrenzung von Artefakten und guter Übereinstimmung mit videofluoroskopischen Befunden [97], wobei eine hohe Sensitivität (96,1 %) und Spezifität (97,1 %) erreicht wurde [95]. Spätere Validierungen erbrachten jedoch eine geringere Sensitivität (74 %) und Spezifität (95 %). [100] In einer Fallstudie hatten sich außerdem Herausforderungen bei der exakten Elektrodenplatzierung gezeigt, wodurch die Methode stellenweise störanfällig gewesen sei [101]. Die Robustheit gegenüber Bewegungsartefakten (z. B. Kopfbewegungen) war zwar weiterhin überzeugend, allerdings erwies sich die Interrater-Reliabilität mit $\kappa = 0,63$ als lediglich moderat [100]. Insgesamt deuten die bisherigen Ergebnisse darauf hin, dass das EmBi eine aufschlussreiche Methode zur Beschreibung des Schluckablaufs ist. Gleichwohl bleibt die Erkennungsleistung, insbesondere die Sensitivität noch verbesserungswürdig.

1.2 Ziele

Durch die Verfügbarkeit einer klinisch validierten Methode zur Bestimmung der Akzeptanz von festen oralen Darreichungsformen kann überprüft werden, ob und wie sicher ein Medikament von Proband*innen geschluckt bzw. dosiert werden kann.

Primäres Ziel dieser explorativen Studie ist die Untersuchung des spezifischen diagnostischen Mehrwerts der drei verschiedenen Methoden zur Beurteilung der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit von festen oralen Darreichungsformen.

- Hierzu werden spezifische Messparameter für die mit dem kombinierten Elektromyographie-/Bioimpedanz-Messgerät (EmBi) erhobenen Ableitungen definiert sowie entsprechende Algorithmen zur Datenauswertung entwickelt.
- Für den zusammengesetzten Endpunkt (ZEP) werden neue, altersadaptierte Beobachtungskriterien zur Bewertung der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit definiert und validiert.
- Zudem wird ein selbstentwickelter Fragebogen mit fünfstufiger Likert-Skala zur Erfassung der subjektiven Einschätzung von Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit validiert.
- Abschließend soll die Korrelation der erhobenen Messdaten im Sinne einer Triangulierung erfolgen, um ein kombiniertes und standardisiertes Verfahren zu entwickeln, das sowohl im klinischen Alltag als auch in der pharmazeutischen Entwicklung Anwendung finden kann.

Sekundäre Ziele sind die Überprüfung der Anwendbarkeit der Methoden auf verschiedene Alters- und Patientengruppen. Dabei sollen allgemeine Erkenntnisse darüber gewonnen werden, inwiefern Faktoren wie Alter, Geschlecht, Anwendungserfahrung sowie Tablettenform und -größe das Schluckverhalten subjektiv und objektiv beeinflussen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dem zugrundeliegenden Forschungsprojekt handelt es sich um eine kontrollierte, monozentrische, offene (nicht-verblindete) und randomisierte klinische Studie. Insgesamt wurden 280 Proband*innen rekrutiert und in die Studie eingeschlossen. Die Studienteilnehmer*innen wurden gleichmäßig auf fünf Altersgruppen verteilt, wobei jede Gruppe zu gleichen Teilen aus weiblichen und männlichen Teilnehmenden bestand:

Kohorte	Altersgruppe (jeweils männlich und weiblich in gleicher Verteilung)
1	12-17 Jahre
2	18-30 Jahre
3	31-65 Jahre (gesund, „Tabletten-naiv“, tägliche Einnahme von ≤ 2 Tab.)
4	31-65 Jahre (multimorbid, „Tabletten-erfahren“, tägliche Einnahme von ≥ 3 Tab.)
5	≥ 66 Jahre

*Tabelle 1: Gleichmäßige Aufteilung der Kohorte von 280 Studienteilnehmer*innen auf fünf Altersgruppen*

Nach Prüfung der Einschlusskriterien und Einholung der Einwilligung wurde den Studienteilnehmer*innen randomisiert vier verschiedene Einnahmesequenzen zugeordnet, die die Reihenfolge der Verabreichung der vier verschiedenförmigen Prüfpräparate bestimmten. Bei den Studienmedikamenten handelte es sich um Placebos, die als Einzeldosis verabreicht wurden und im vierfachen *Cross-over Design* von den Proband*innen getrennt nach Geschlecht und über alle fünf Altersgruppen hinweg bewertet wurden.

Die wissenschaftliche und methodische Vorgehensweise basierte auf der Kombination von drei existierenden Verfahren, die hinsichtlich ihrer Aussagekraft für die Fragestellung genutzt und/oder weiterentwickelt werden sollten. Die angewendeten Methoden umfassten eine Kriterien-definierte Teilnehmerbeobachtung und eine fragenbasierte Selbst- und Fremdeinschätzung:

- Ein apparatives Messverfahren:
Kombiniertes Elektromyographie-/Bioimpedanz-Messgerät (EmBi): Evaluation des Schluckvorgangs durch Erfassung von Elektromyographie- und Bioimpedanz-Profilen.
- Ein objektives Bewertungsverfahren:
Zusammengesetzter Endpunkt (ZEP) von Klingmann et al. (2022): Kombinierte objektive Beurteilung der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit zur Akzeptanzbewertung. Die Bestimmung der Schluckbarkeit erfolgte anhand von fünf definierten und validierten Auswertungskriterien. Die Bestimmung der Schmackhaftigkeit erfolgte mittels Expert*innenauswertung von Gestik und Mimik während des Schluckvorgangs in Videoaufzeichnungen der Schluckversuche [54].
- Ein subjektives Verfahren:
Fragebogen: Subjektive Einschätzung der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit und allgemeinen Akzeptanz durch die Proband*innen anhand von drei standardisierten Fragen, jeweils unmittelbar nach Einnahme jeder Tablette.

2.2 Population

2.2.1 Rekrutierung und Quelle der Teilnehmenden

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen erfolgte in unterschiedlichen Kliniken und Abteilungen der Universitätsklinik Düsseldorf. Pädiatrische Proband*innen wurden für die Studienteilnahme in Ambulanzen und auf Stationen der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie gewonnen. Erwachsener Proband*innen wurden unter Patient*innen der Allgemeinchirurgie, bei den Eltern bereits rekrutierter Kinder, bei Mitarbeitenden der Universitätsklinik und bei Studierenden der Heinrich-Heine-Universität rekrutiert.

2.2.2 Einschlusskriterien

Die Aufnahme der Proband*innen in die Studie erfolgte unter folgenden Voraussetzungen:

- Alter: Die Rekrutierung richtete sich nach der benötigten Personenzahl innerhalb der fünf genannten Altersgruppen.
- Geschlecht: Die Hälfte der Teilnehmenden war weiblich, die andere Hälfte männlich.
- Gesundheit: Bei allen Teilnehmenden wurde über einen standardisierten Untersuchungsbogen sichergestellt, dass ihre Schluckfähigkeit nicht beeinträchtigt ist.
- Compliance: Die Proband*innen und ggf. die Erziehungsberechtigten waren dazu in der Lage und Willens, das Untersuchungsverfahren zu verstehen und einzuhalten.
- Einwilligung der Teilnehmenden und/oder der Erziehungsberechtigten: Sie sind dazu in der Lage, den Untersuchungsablauf, die Pflichten, Risiken und den Nutzen der Teilnahme an dieser Studie zu verstehen und haben ihre schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung erteilt.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss der Proband*innen:

- Erkrankungen, die möglicherweise eine diagnostizierbare Beeinträchtigung des Schluckens von Feststoffen oder festen oralen Darreichungsformen bedingen können:
 - a) Erkrankung des ZNS (z. B. Demenz, M. Parkinson)
 - b) akute Erkrankung (z. B. Sepsis, Atemnot, Gastroenteritis, Atemwegsinfektion)
 - c) Dysphagie, Presbyphagie
- Intoleranz: Laktose-Intoleranz
- Chronische oder akute Medikamenteneinnahme aller Arzneistoffe, die Übelkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit oder Lähmungen als Nebenwirkung hervorrufen können
- Interventionen: Es wurden invasiv-therapeutische Eingriffe bei den Proband*innen vor der Studie vorgenommen oder sind im Anschluss an die Studie geplant.
- Nahrung: Proband*innen haben mindesten eine Stunde vor der Untersuchung Nahrung zu sich genommen und empfinden Übelkeit. Die Aufnahme von Flüssigkeit ist erlaubt.
- Herzschrittmacher: Proband*innen mit implantiertem Herzschrittmacher sind von der Untersuchung ausgeschlossen.

2.2.4 Abbruchkriterien

Proband*innen und Erziehungsberechtigte konnten ihre Einwilligung zur Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Auch die Untersucherin war berechtigt, Teilnehmende bei zwischenzeitlicher Erkrankung, unerwünschten Ereignissen, Protokollabweichungen, störendem Verhalten oder aus administrativen Gründen von der Studie auszuschließen.

Alle Beteiligten waren sich darüber im Klaren, dass eine hohe Anzahl an Rücktritten die Interpretation und Aussagekraft der Untersuchung beeinträchtigen konnte; daher sollte ein unnötiger Rücktritt von Teilnehmer*innen vermieden werden.

Bei Rücktritt eines Teilnehmers wurden die Beobachtungen nach Möglichkeit vollständig abgeschlossen und dokumentiert. Die bis zum Zeitpunkt des Rücktritts erhobenen Daten flossen in die Auswertung ein; der Rücktrittsgrund wurde, sofern bekannt, erfasst.

Beruhete der Rücktritt auf einem unerwünschten Ereignis, wurde dieses im Fallberichtsformular (CRF) vermerkt und als Rücktrittsgrund gekennzeichnet.

Randomisierte Proband*innen, die zu irgendeinem Zeitpunkt von der Untersuchung zurücktraten, wurden ersetzt. Die Ersatzpersonen erhielten dieselbe Randomisierungssequenz wie die ausgeschiedenen Probandinnen sowie eine um 100 erhöhte Randomisierungsnummer (s. 2.4).

2.3 Studienmedikation

Allen Proband*innen wurden die folgenden vier Placebo-Formulierungen in randomisierter Reihenfolge verabreicht:

Placebo	Form und Bezeichnung	Größe
A	Kleine runde Tablette („klein-rund“)	Ø 6 mm
B	Große runde Tablette („groß-rund“)	Ø 13 mm
C	Kleine Oblongtablette („klein-oblong“)	6 mm x 2,5 mm
D	Große Oblongtablette („groß-oblong“)	14,5 mm x 5,7 mm

Tabelle 2: Form und Größe der vier Placebo-Formulierungen

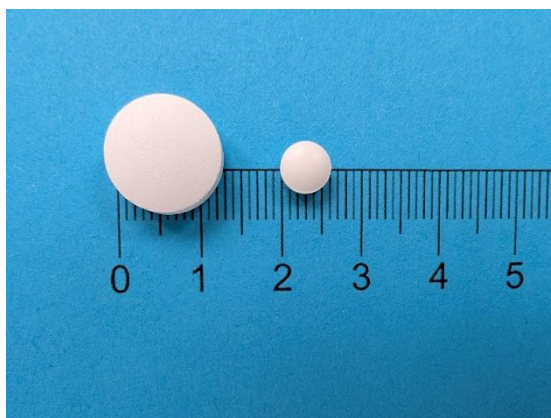


Abb. 1: Frontale Ansicht auf die runden Tabletten A (rechts) und B (links) in cm



Abb. 2: Frontale Ansicht auf die Oblongtabletten C (rechts) und D (links) in cm



Abb. 3: Seitliche Ansicht der Tabletten „groß-rund“ und „groß-oblong“ im Vergleich zu einer 1-Cent-Münze



Abb. 4: Seitliche Ansicht der Tabletten „klein-rund“ und „klein-oblong“ im Vergleich zu einer 1-Cent-Münze

Die Tabletten wurden von der Firma NextPharma (Hildebrandstr. 12, D-37081 Göttingen) unter GMP-Bedingungen hergestellt. Ihre Größe entsprach den Abmessungen marktüblicher Standardmedikamente. Gleichzeitig handelte es sich bei allen eingesetzten Darreichungsformen um nicht überzogene, wirkstofffreie Tabletten.

Die Zusammensetzung der Tabletten beschränkte sich auf gängige Hilfsstoffe, wie sie bei der Tablettenherstellung standardmäßig eingesetzt werden:

- Laktose, mikrokristalliner Cellulose, Croscarmellose, Magnesiumstearat und wasserfreies kolloidales Siliciumdioxid
oder
- Mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke Natrium Typ A und Natriumstearylumurat

Die Tabletten wurden als Massengut in Arzneimittelbehältnissen aus „High-Density Polyethylene“ (Duma®) mit einem Fassungsvermögen von bis zu 100 Tabletten geliefert. Das gesamte gelieferte Material war ausschließlich für die Verwendung in dieser Studie bestimmt und wurde nicht für andere Zwecke genutzt. Die Studienleiterin bzw. eine beauftragte Person führte ein vollständiges Protokoll über die verwendeten Darreichungsformen. Ein Abgabeprotokoll dokumentierte die Ausgabe der Tabletten und wurde fortlaufend aktualisiert. Es enthielt folgende Angaben: Datum der Verabreichung, Typ der verabreichten Tabletten und Angaben zur Identifikation der Testperson, an die die Tabletten verabreicht wurden. Das Abgabeprotokoll wurde unterschrieben, um zu bestätigen, dass die Darreichungsformen korrekt appliziert worden waren. Am Ende der Untersuchung wurde die verbleibende Materialmenge überprüft und anschließend fachgerecht vernichtet.

Die Reihenfolge der Verabreichung wurde von der Prüffärztin im elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) festgehalten. Außerdem wurde nach der Gabe der Placebo-Formulierungen durch Beobachtung des Schluckvorgangs und einer oralen Inspektion der Mundhöhle sichergestellt, dass die Tabletten tatsächlich eingenommen wurden.

Das klinische Material wurde gemäß den Angaben auf dem Etikett bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) in einem sicheren, verschlossenen und trockenen Bereich aufbewahrt und vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt.

2.4 Durchführung

Wenn Proband*innen sowie ggf. ihre Erziehungsberechtigten an einer Teilnahme Interesse zeigten, erfolgte eine mündliche sowie schriftliche Aufklärung, in der sie über den Ablauf der Untersuchung sowie Nutzen und Risiken informiert wurden. Ihnen wurde ausreichend Zeit gegeben, die Informationen zu lesen, zu verstehen und Fragen stellen zu können, bevor sie ihre Bereitschaft zur Teilnahme in einer schriftlichen Einverständniserklärung belegten. Die Aufklärungsbögen können im Anhang unter Abschnitt 6.1 eingesehen werden.

Um die Teilnehmenden einer Kohorte zuordnen zu können, wurden vor Studienbeginn folgende persönliche Angaben in pseudonymisierter Form schriftlich erhoben: Alter, Geschlecht, Häufigkeit und Anzahl der persönlichen Tabletteneinnahmen, Feststellung der Schluckfähigkeit sowie das Vorliegen chronischer Erkrankungen. Die Dokumentation erfolgte auf den Arbeitsblättern, die unter Abschnitt 6.2 zu finden sind.

Nach eingehender Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde den Proband*innen anhand einer Randomisierungsliste eine eindeutige Randomisierungsnummer zugewiesen. Diese bestimmte die Reihenfolge der Tabletteneinnahme (Einnahmesequenz) und diente im weiteren Verlauf zugleich als Identifikationsnummer der Proband*innen. Die Randomisierungsnummer war definiert als „ABBnnnn“, wobei „A“ die Kohorte kennzeichnete (1, 2, 3, 4, 5), „BB“ das Geschlecht (01 für männlich, 02 für weiblich), und „nnnn“ die Probandennummer innerhalb jeder Gruppe. So findet sich zum Beispiel unter der Probandennummer „5 02 0018“ die achtzehnte weibliche Probandin der 5. Kohorte, die den Teilnehmenden ≥ 66 Jahre entspricht.

Über die Randomisierungsliste erfolgte die Zuordnung der Proband*innen zu einer der vier folgenden Einnahmesequenzen:

	Periode 1		Periode 2		Periode 3		Periode 4
Sequenz 1:	A	→	D	→	B	→	C
Sequenz 2:	B	→	A	→	C	→	D
Sequenz 3:	C	→	B	→	D	→	A
Sequenz 4:	D	→	C	→	A	→	B

Tabelle 3: Einnahmesequenz – A: Tablette klein-rund (6 mm), B: Tablette groß-rund (13 mm), C: Tablette klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D: Tablette groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm) [102]

Drop-outs wurden ersetzt: Ersatzproband*innen erhielten dieselbe Einnahmesequenz wie die ausgeschiedenen Teilnehmer*innen und eine um 100 erhöhte Randomisierungsnummer. Beispiel: Trat die Probandin mit der Nummer 302018 vorzeitig aus, wurde für die 3. Kohorte eine Nachrückerin rekrutiert und erhielt die Nummer 302118.

Die Proband*innen fanden sich zur Durchführung der Studienuntersuchung in einem ruhigen, ablenkungsfreien Raum ein. Die Untersuchung erfolgte in entspannter, sitzender Position (ca. 90°) an einem Tisch.

Als Erstes wurden die Klebeelektroden des EmBi ordnungsgemäß am Hals der Proband*innen, wie in Abschnitt 2.7 erklärt, angebracht. Daraufhin wurde die Messung begonnen, bei der für jede teilnehmende Person ein individuelles Schluckprofil erstellt wurde. Dafür sollten die Teilnehmenden zunächst fünfmal hintereinander ihren Speichel schlucken, anschließend fünf Schlucke Wasser trinken und danach hintereinander drei Stücke Brot (2 x 2 cm) kauen und her-

unterschlucken. Die Proband*innen wurden darum gebeten, ihren Kopf und Hals während des Schluckens möglichst wenig zu bewegen, um das Auftreten vermeidbare Artefakte in den Messungen zu reduzieren.

Anschließend erfolgten die Vorbereitungen für die Tabletteneinnahme: Die vier Placebos wurden gemäß der zuvor festgelegten Einnahmesequenz einzeln vor der teilnehmenden Person angeordnet. Sie wurden nacheinander in randomisierter Reihenfolge verabreicht. Dabei wurde jeweils eine Tablette auf die Zunge der teilnehmenden Person gelegt, die daraufhin gebeten wurde, diese zu schlucken. Zur Unterstützung der Einnahme wurde den Proband*innen Wasser in mehreren kleinen Bechern à 25 ml zur Verfügung gestellt. Den Teilnehmenden stand so viel Wasser zur Verfügung, wie sie benötigten, um die Tablette vollständig schlucken zu können. Dies bedeutete, dass nach subjektivem Empfinden sowohl der Mundraum als auch der Rachen frei von Tablettenresten sein sollte. Nach jeder Einnahme erfolgte eine orale Inspektion, um den Erfolg zu verifizieren. Außerdem wurde für jede eingenommene Tablette die Anzahl der erforderlichen Schluckvorgänge, die konsumierte Wassermenge (in Bechern) sowie die dafür benötigte Zeit dokumentiert.

Während der Schluckmessung setzten die Teilnehmenden mithilfe einer Fernbedienung bei jedem willentlichen Schluck eine Markierung, sodass die relevanten Schlucke auch nachträglich in den Messaufzeichnungen gut identifizierbar waren. Zur weiteren Präzision wählte auch die Untersucherin zeitgleich mit jedem erfolgten Schluck Annotationen am Bildschirm des EmBi aus, wie ‚Speichel‘, ‚Wasser‘, ‚Brot‘ oder z.B. ‚Tablette klein rund‘.

Die Untersucherin beobachtete die Gestik und Mimik der Teilnehmenden beim Schluckversuch der Tabletten und beurteilte sie nach den in Abschnitt 2.5.2 genannten Kriterien. Die Tabletteneinnahme wurde zugleich per Video aufgezeichnet, damit auch eine weitere unabhängige Expertin nachträglich ihre Einschätzung zu ebendiesen Kriterien geben konnte. Beide Untersucherinnen dokumentierten ihre Beobachtung auf den Arbeitsblättern „INV 1“ und „INV 2“ (s. Abschnitt 6.2).

Auch die Teilnehmenden selbst füllten nach der Einnahme jeder einzelnen Tablette einen Fragebogen (s. Abschnitt 6.3) aus und vermerkten darin, wie sie die Einnahme persönlich empfunden haben. Abschließend erfolgte die Auswertung der EMG- und BI-Daten des EmBi, wie in Abschnitt 2.5.1 dargelegt.

Die Dauer, die in der Studie für eine teilnehmende Person aufgewendet wurde (Aufklärung, Einschluss und Versuchsdurchführung) war auf maximal 2 Tage angelegt. Die gesamte Versuchsdurchführung nahm aber nicht mehr als 2 Stunden in Anspruch. Zwischen der Einnahme der verschiedenen Prüfpräparate lag ein maximaler Abstand von 5 Minuten. Die Rekrutierung und Durchführung der gesamten Studie erstreckten sich über 4 Monate (vom 09.11.2022 bis 09.03.2023).

2.5 Endpunkte

2.5.1 Apparative Messung der Schluckbarkeit von Tabletten

Mithilfe des EmBi wurden EMG- und BI-Profile abgeleitet, um das Schluckverhalten objektiv bewerten zu können. Aus den EMG- und BI-Profilen wurden folgende Parameter zur Beschreibung des Schluckvorgangs ausgewertet:

- Dauer der Kehlkopfhebung [Sekunden]
- Maximale Kehlkopfhebung [Ohm]
- Geschwindigkeit der Kehlkopfhebung [Ohm/Sekunde]
- Dauer des Schluckvorgangs bzw. der Schluckbewegung [Sekunden]
- Ausmaß des Kehlkopfverschlusses [Ohm*Sekunde]
- Maximale EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs [mV]
- Ausmaß der EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs [mV*Sekunde]
- Ausmaß der Schluckvorbereitung und Bolusformung (eine Sekunde vor dem Schlucken) [mV*Sekunde]
- Maximale EMG-Aktivität während der Schluckvorbereitung [mV] [102]

2.5.2 Objektive Bewertungskriterien der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit

Objektive Bewertungskriterien umfassen Beobachtungen der Untersucherin zur Schluckbarkeit (s. 2.5.2.1) sowie zur Schmackhaftigkeit (s. 2.5.2.2) der Studientabletten.

2.5.2.1 *Physisch-funktionale Schluckbarkeit*

Nachdem die Testperson die Tablette gesehen und in den Mund genommen hatte, wurde ihre Reaktion von der Untersucherin erfasst, entsprechend den folgenden Kriterien bewertet und auf dem Arbeitsblatt (s. Abschnitt 6.2) dokumentiert:

Kriterium	Interpretation	Beschreibung der Reaktion
Geschluckt	akzeptiert und geschluckt	Während des Schluckens hat kein Kauen stattgefunden. Bei der oralen Inspektion wurden keine Reste der Tablette gefunden.
Gekaut/teilweise geschluckt	akzeptiert und nicht vollständig geschluckt	Vor dem Schlucken wurde ein Kauen beobachtet und/oder bei der oralen Inspektion wurde die Tablette als ganze oder zerkaut in kleinen Teilen vorgefunden.

Ausgespuckt	nicht akzeptiert und nicht geschluckt	Es hat keine Einnahme stattgefunden. Bei der oralen Inspektion befand sich die Tablette nicht mehr im Mund des*der Proband*in.
Verschluckt		Bei der Einnahme trat Husten auf. Die Tablette war möglicherweise in den Atemweg gelangt.
Einnahme verweigert		Der*die Proband*in war nicht dazu bereit, die Tablette in den Mund gelegt zu bekommen. Die Einnahme wurde nicht toleriert.

Tabelle 4: Bewertungskriterien der physisch-funktionalen Schluckbarkeit [102]

2.5.2.2 Beobachtete Reaktion zur Schmackhaftigkeit

Die Untersucherin beobachtete die körperlichen Reaktionen sowie die Mimik der Testperson während der gesamten Tabletteneinnahme sorgfältig. Die Einnahme erfolgte zusätzlich unter Videoaufzeichnung. Das Videomaterial wurde von einer weiteren verblindeten, unabhängigen, geschulten und erfahrenen Prüferin gesichtet und die Reaktion der Testperson nach den folgenden Kriterien auf einem Beurteilungsbogen „INV1“ und „INV 2“ (s. Abschnitt 6.2) bewertet:

Kriterium	Interpretation	Beschreibung der Reaktion
Positiv	Positive Verhaltensreaktion, angenehmes Empfinden	Anheben der Mundwinkel, Lächeln, Schmatzen mit Mund und Lippen, spontane positive verbale Äußerungen, wie: „Das ging aber gut!“
Neutral	Unverändertes Verhalten	Neutrale Mundbewegungen, keine spontanen verbalen Äußerungen zur Einnahme sowie dem Geschmack und Gefühl der Tablette im Mund und Rachen
Negativ	Negative Verhaltensreaktion, unangenehmes Empfinden	Mund verziehen, Mund weit öffnen, Zunge herausstrecken, Nase rümpfen, Augen zusammenkneifen, Stirn runzeln, Grimassieren, Kopfschütteln, mit den Armen fuchteln, negative verbale Äußerungen, wie: „Bah!“

Tabelle 5: Neue, altersadaptiert angepasste Bewertungskriterien zur emotionalen Schmackhaftigkeit [102]

2.5.3 Subjektive Einschätzung der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit

Unmittelbar nach jeder Tabletteneinnahme wurde der*die Proband*in dazu aufgefordert, seinen*ihrn subjektiven Eindruck zur Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit des einzelnen Präparats auf einem Fragebogen (s. Abschnitt 6.3) festzuhalten. Auf diesem wurden die folgenden drei Fragen gestellt:

1. Selbsteinschätzung anhand einer Frage zur *Schluckbarkeit*:
„Wie gut ließ sich nach Deiner/Ihrer Meinung die Tablette schlucken?“
2. Selbsteinschätzung anhand einer Frage zur *Schmackhaftigkeit*:
„Wie angenehm war der Geschmack und das Gefühl der Tablette im Mund?“
3. Fremdeinschätzung anhand einer Frage zur *allgemeinen Schluckbarkeit*:
„Wie gut glaubst Du/glauben Sie lässt sich die Tablette von anderen schlucken?“

Diese Fragen mussten auf einer 5-stufigen Likert-Skala mit den folgenden Antwortmöglichkeiten beantwortet werden: „sehr unzufrieden“, „unzufrieden“, „neutral“, „zufrieden“, „sehr zufrieden“ [102]

2.6 Numerische Bewertung der Endpunkte

2.6.1 Bewertung der Schluckbarkeit

Die oben genannten Bewertungskriterien zur physisch-funktionalen Schluckbarkeit wurden wie in der folgenden Tabelle dargestellt durchnummeriert:

Nummerierung der Kriterien	Kriterium
1	Geschluckt
2	Gekaut
3	Ausgespuckt
4	Verschluckt
5	Einnahme verweigert

Tabelle 6: Nummerierung der Bewertungskriterien zur physisch-funktionalen Schluckbarkeit

Diese Nummerierung der Bewertungskriterien spielt eine Rolle, wenn die aus der Schluckbarkeit abgeleitete Akzeptanz als binäres Ergebnis (Akzeptanz „Ja“ oder „Nein“) angegeben werden soll. Die Akzeptanz als binäres Ergebnis auf alleiniger Basis der Schluckbarkeit wird wie folgt definiert:

Kriterium	Akzeptanz
Bewertung der Schluckbarkeit für Kriterium 1 oder 2	Ja
Bewertung der Schluckbarkeit für Kriterium ≥ 3	Nein

Tabelle 7: Akzeptanz auf alleiniger Basis der Schluckbarkeit als binäres Ergebnis

2.6.2 Bewertung der Schmackhaftigkeit

Da die Schmackhaftigkeit von zwei unabhängige*n Prüfer*innen bewertet wurde, wurden die Beurteilungen von „Prüfer*in 1“ und „Prüfer*in 2“ nach der folgenden Regel zusammengefasst:

		<i>Prüfer*in 1</i>		
		Positiv	Neutral	Negativ
<i>Prüfer*in 2</i>	Positiv	Positiv	Positiv	Widersprüchlich
	Neutral	Positiv	Neutral	Negativ
	Negativ	Widersprüchlich	Negativ	Negativ

Tabelle 8: Bewertung der Schmackhaftigkeit durch zwei unabhängige Prüfer*innen [102]

Widersprüchliche Fälle wurden als fehlend eingestuft.

Wird die Akzeptanz nur unter dem Gesichtspunkt der Schmackhaftigkeit beurteilt, wird sie wie folgt definiert:

Kriterium	Akzeptanz
Positiv, Neutral	Ja
Negativ	Nein

Tabelle 9: Akzeptanz auf alleiniger Basis der Schmackhaftigkeit als binäres Ergebnis

2.6.3 Akzeptanz als zusammengesetzter Endpunkt

Da die Akzeptanz sowohl von der Qualität der Schluckbarkeit, wie auch der Schmackhaftigkeit abhängt, wurden die beiden Gesichtspunkte zur abschließenden Beurteilung der Akzeptanz nach der folgenden Regel zusammengefasst:

		<i>Schluckbarkeit</i>		
		1	2	≥3
<i>Schmackhaftigkeit</i>	Positiv	Hoch	Gut	Nein
	Neutral	Gut	Gering	Nein
	Negativ	Gering	Nein	Nein

Tabelle 10: Akzeptanz als zusammengesetzter Endpunkt aus Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit [102]

Wird die Akzeptanz als zusammengesetzter Endpunkt als binäres Ergebnis ausgedrückt, wird sie wie folgt definiert:

Kriterium	Akzeptanz
Hohe oder gute Akzeptanz	Ja
Geringe oder keine Akzeptanz	Nein

Tabelle 11: Akzeptanz als binäres Ergebnis aus dem zusammengesetzten Endpunkt

2.7 Kombiniertes Elektromyographie-/Bioimpedanz-Messgerät

Zwei selbstklebende Elektrodenpaare wurden symmetrisch am Hals der Versuchsperson angebracht, während eine Referenzelektrode im Bereich des Schlüsselbeins platziert wurde (s. Abb. 5). Sie waren mit dem EmBi verbunden, das die elektrischen Signale während des Schluckens aufzeichnete (s. Abb. 6). Die Positionierung der Elektroden erfolgte standardisiert nach klar definierten anatomischen Referenzpunkten: Das Elektrodenpaar zur Messung der EMG-Aktivität wurde jeweils seitlich des Kehlkopfes zwischen Schildknorpel (Cartilago thyroidea) und Zungenbein (Os hyoideum) auf Höhe der Schildmembran (Membrana thyroidea) angebracht. Palpatorisch war diese Stelle als gut tastbare Kuhle erkennbar. Das Elektrodenpaar zur Messung der Bioimpedanz wurde etwas unterhalb des Warzenfortsatzes (Mastoid) am distalen Ende des Musculus sternocleidomastoideus platziert.

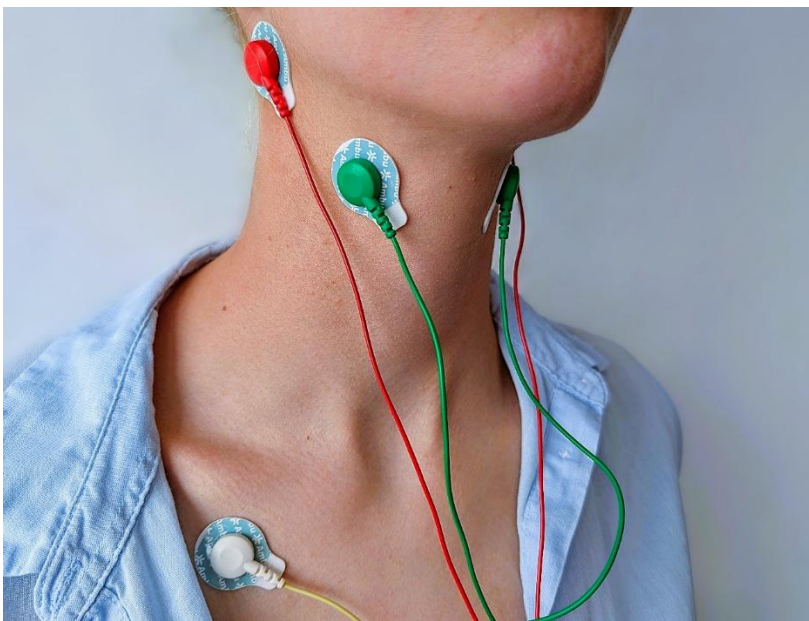


Abb. 5: Positionierung der Elektroden (weiß: Referenzelektrode, grün: EMG- und rot: BI-Elektroden) [102]

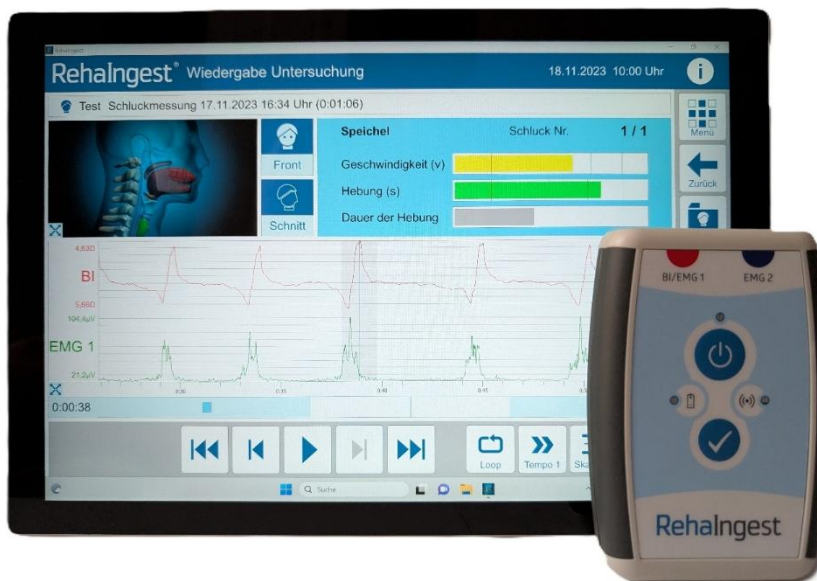


Abb. 6: Kombiniertes Elektromyographie-/Bioimpedanz-Messgerät, EmBi

Im Verlauf der Studie zeigte sich, dass die automatische Schluckerkennung zahlreiche Schluckereignisse nicht zuverlässig identifizierte. Häufig erfolgte die Detektion zeitverzögert, wobei fälschlicherweise Bereiche markiert wurden, in denen der Schluckvorgang bereits abgeschlossen war. Um eine einheitliche Auswertung aller Schluckvorgänge zu gewährleisten, entschieden wir uns dazu, die Markierung der Start- und Stopp-Punkte manuell nach einem standardisierten Verfahren vorzunehmen. Die aufgezeichneten Messungen des EmBi wurden in das Programm „EDF-Browser“ importiert. In diesem Programm wurden die Schluckvorgänge manuell beschriftet. Für jedes geschluckte Medium (Speichel, Wasser, Brot und Tabletten) wurde eine separate Datei angelegt, die über die Randomisierungsnummer im Dateinamen der jeweiligen Versuchsperson zugeordnet werden konnte. Eine Normalisierung oder Filterung der Daten wurde nicht vorgenommen.

Die Start- und Stopp-Punkte orientierten sich v.a. an dem Verlauf der BI-Kurve. Die EMG-Kurve diente bei der Stopp-Markierung sekundär zur orientierenden Beurteilung, wann der Schluck beendet war, wenn sich die Rückbildung des Kurvenverlaufs der BI-Kurve bis zum Erreichen des Ausgangsniveaus durch einen flacheren Kurvenverlauf verzögerte. Die exakte Lokalisation der Start- und Stopp-Punkte in den Messungen wurden über die folgenden Kriterien festgelegt:

Start-Punkt

BI: *Maximum* vor geradlinigem Abfall der BI-Kurve

EMG: Spielt bei der genauen Bestimmung des Start-Punktes eine untergeordnete Rolle. Die EMG-Kurve weist am Start-Punkt eine sehr starke Aktivität auf, die ggf. bereits zuvor durch die Schluckinitiation langsam zugenommen hat.

Stopp-Punkt

BI: Punkt bzw. „Knick“ im Aufstieg der BI-Kurve, an dem es erstmals zu einer Steigungsänderung mit Abnahme der Steigung kommt. Wenn der Kurvenanstieg der BI-Kurve linear verläuft, es keinen „Knick“ gibt und die EMG-Kurve weiterhin eine hohe Aktivität aufweist, entspricht der Stopp-Punkt dem Eintritt eines konstanten Niveaus in der BI-Kurve; die Steigung ist dann nach der frühesten Steigungsänderung annäherungsweise gleich Null (s. Abb. 7).

Ist schon vor Erreichen eines konstanten Niveaus ein „Knick“ in der BI-Kurve vorhanden, der sich durch eine Steigungsänderung ausdrückt, bleibt der Kurvenverlauf auch nach dem Stopp-Punkt weiterhin positiv und nähert sich langsam, aber nicht mehr zwangsläufig linear, dem Ausgangsniveau an (s. Abb. 8).

Das Erreichen eines konstanten Niveaus ist also keine alleinige Voraussetzung, um den Schluck als beendet zu erklären.

EMG: In jedem Fall hat die EMG-Kurve am Stopp-Punkt wieder eine Ruhe-Intensität erreicht. Sekundär hilft die Betrachtung der EMG-Kurve also dabei, festzulegen, ob der Stopp-Punkt erst beim Erreichen eines konstanten Niveaus oder an einem früheren „Knick“ der BI-Kurve mit plötzlicher Steigungsänderung zu setzen ist.

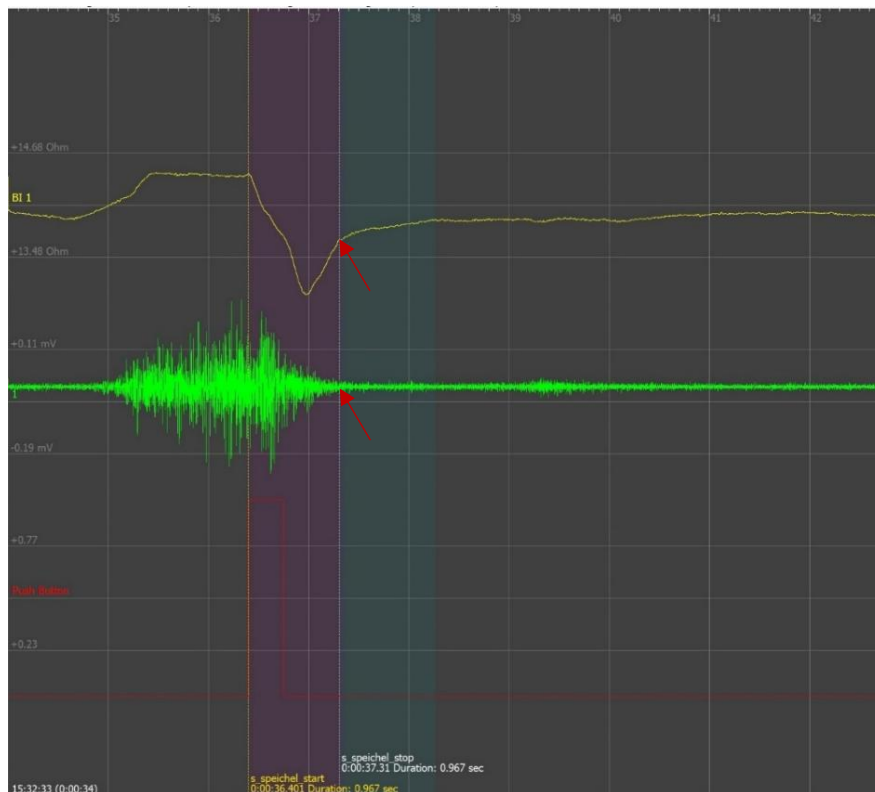


Abb. 7: Screenshot einer Beispielmessung im „EDF-Browser“ – Speichelschluck mit Stopp-Punkt (rote Pfeile) bei Eintritt eines konstanten Niveaus in der BI-Kurve (gelbes Signal) und gleichzeitiger Beendigung der EMG-Aktivität (grünes Signal) [102]

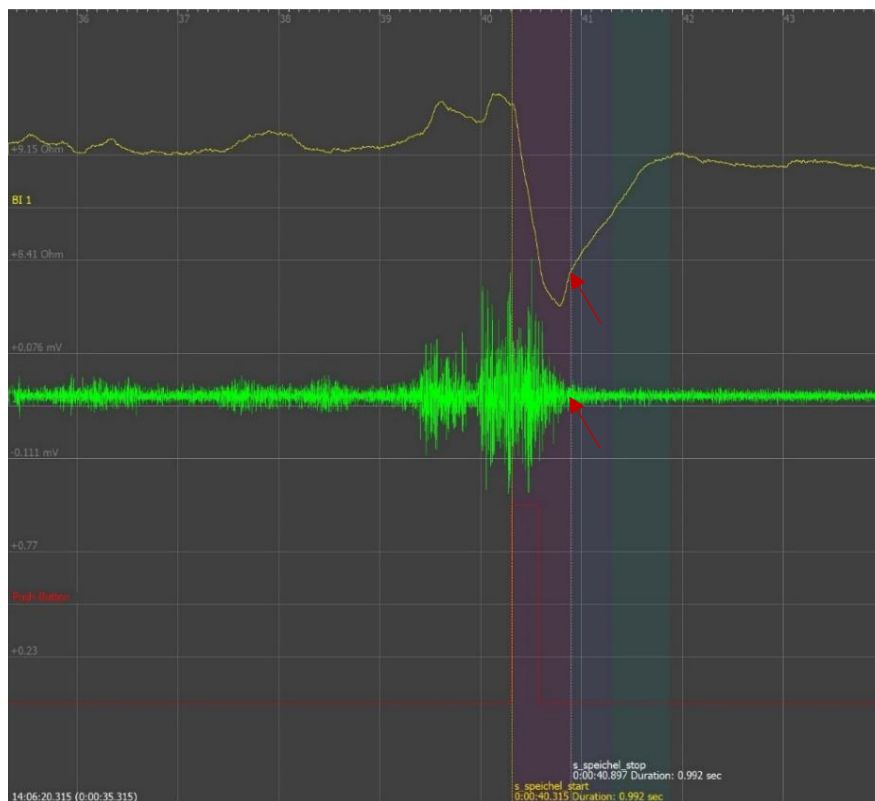


Abb. 8: Screenshot einer Beispielmessung im „EDF-Browser“ – Speichelschluck mit Stopp-Punkt (rote Pfeile) bei frühzeitigem "Knick" der BI-Kurve (gelbes Signal) mit plötzlicher Steigungsänderung noch vor Erreichen eines konstanten Niveaus und bei gleichzeitiger Beendigung der EMG-Aktivität (grünes Signal) [102]

Die vertikale, gelb gestrichelte Linie markiert den händisch gesetzten Beginn, die grau gestrichelte Linie das händisch gesetzte Ende eines Schluckvorgangs. Die rot und grün markierten Korridore wurden automatisch vom EmBi generiert, haben aber keine spezifische Bedeutung. Die eckige, rote Anhebung im unteren Drittel des Bildes zeigt die Markierung des Schluckbeginns, die durch die Versuchsperson mittels Knopfdruck am EmBi selbst gesetzt wurde.

2.8 Statistik

2.8.1 Fallzahlberechnung

Für die EMG- und BI-Parameter wurde angenommen, dass die Variabilität mit der Höhe der (absoluten) Werte zunimmt. Unterstellt wurde einen Variationskoeffizienten von 50% für die interindividuelle Variabilität (dies entspricht z.B. einem Mittelwert von -1,50 Ohm mit einer Standardabweichung von 0,75 Ohm für die maximale Kehlkopfhebung) und eine Korrelation zwischen zwei Studienperioden von 0,5, so ergab sich rechnerisch eine erforderliche Fallzahl von 52 Probanden pro Kohorte, um mit 80%iger Power einen Unterschied von 20% zwischen zwei Formulierungen zu entdecken (bei $\alpha=5\%$ zweiseitig). Unter Berücksichtigung von 4 Sequenzgruppen, 2 Geschlechter-Strata und 5 Kohorten, waren insgesamt 280 Probanden ($=2 \times 28 \times 5$) in die Studie einzuschließen, um eine Bilanzierung des Gesamtdesigns zu erreichen.

2.8.2 Datenerfassung

Zunächst wurden die Daten der Proband*innen (mit Ausnahme der EMG- und BI-Daten) handschriftlich von der Untersucherin auf Dokumentationsbögen (s. Abschnitt 6.2) erfasst. Diese wurden anschließend über das AMEDON EDC-System digital in das eCRF eingegeben.

Die EMG- und BI-Parameter wurden als Datenpakete in zwei Dateitypen *swallow_features.csv* und *swallow_feature.xlsx* an M.A.R.C.O. übermittelt. Die Dateien umfassten die in Abschnitt 2.5.1 aufgeführten automatisch extrahierten Merkmale.

2.8.3 Datenbereinigung

Die Originaldaten auf den Dokumentationsbögen wurden im Studienmonitoring mit den eCRF-Daten abgeglichen; Unstimmigkeiten wurden besprochen und ggf. im eCRF korrigiert.

Außerdem wurden mit Hilfe des Grubbs-Tests Datenprüfungen der EMG- und BI-Messdaten durchgeführt, im Rahmen derer extrem unplausible Werte („Ausreißer“) identifiziert wurden. Jeder einzelne Schluck, der mit einem Ausreißer in Verbindung stand, wurde von der Untersucherin überprüft. Dabei ließen sich drei verschiedene Ursachen für die Extremwerte ermittelt:

- Doppeltes Schlucken: Diese Schlucke resultieren aus zwei direkt aufeinanderfolgenden, sich überlappenden Schluckvorgängen, die nicht eindeutig voneinander abgrenzbar waren. In diesen Fällen war es nicht möglich, einen einzelnen Schluck zu identifizieren und zu markieren, sodass diese nicht ausgewertet werden konnten. Dies betraf 15 gemessene Schlucke. Sie wurden als „fehlend“ aus der Auswertung herausgenommen.

- Technische Probleme: Bei manchen Messungen traten technische Probleme (z.B. das Ablösen einer Elektrode) auf, die zu Störungen im EMG- und/oder BI-Signal führten, sodass eine Einzel- oder sogar die Gesamtmessung unbrauchbar wurde. Diese Werte wurden ebenfalls als „fehlend“ aus der Auswertung herausgenommen. Für den Fall, dass nur ein Signal (BI- oder EMG-Signal) von der Störung betroffen war, wurde nur dieser einzelne Parameter von der Analyse ausgeschlossen. Zu solchen technischen Problemen kam es im Rahmen der Versuchsdurchführung bei 21 Proband*innen.
- Ungenaue Markierung des Start- oder Stopppunktes: Vereinzelt gab es Schluckvorgänge, die von der Untersucherin nicht perfekt markiert worden waren. In diesen Fällen wurden die Markierungen überarbeitet. Die Ausreißer wurden durch die Werte, die sich aus der optimierten Markierung ergaben, ersetzt.

2.8.4 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden mit der Software SAS® Version 9.4 auf der Grundlage des statistischen Analyseplans (SAP) durchgeführt, der gemäß der Fragestellung dieser klinischen Prüfung entwickelt wurde.

Deskriptive zusammenfassende Statistiken (einschließlich Anzahl der Proband*innen, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, 25%-Quartil, Median, 75%-Quartil, Maximum) für EMG- und BI-Parameter jeder geschluckten Tablette wurden separat für alle fünf Kohorten sowie im Gesamten bereitgestellt. Es wurden Varianzanalysen pro Alterskohorte für jeden EMG- und BI-Parameter gemäß des *Crossover-Designs* durchgeführt (ANOVA: *Analysis of Variance*). Die ANOVA ist eine statistische Methode, mit der überprüft werden kann, ob sich die Mittelwerte verschiedener Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Die folgenden Faktoren wurden in das Analysemodell einbezogen: Geschlecht und Formulierung als feste Effekte und Proband*innen als Zufallseffekt.

Der globale Test auf Unterschiede zwischen den vier Darreichungsformen wurde im explorativen Sinne interpretiert (mit $\alpha = 5\%$). Für die paarweisen Vergleiche der vier Tabletten wurde der Test nach Scheffé angewandt. Für alle Mittelwertunterschiede der paarweisen Vergleiche wurden 95%-Konfidenzintervalle ermittelt. Darüber hinaus wurde das Analysemodell um die Altersgruppe sowie die Interaktion Formulierung*Altersgruppe erweitert.

Für die objektiven Bewertungskriterien (Schluckbarkeit und die Schmackhaftigkeit als binäres Ergebnis sowie für die Akzeptanz als zusammengesetzter Endpunkt aus Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit) wurden Häufigkeitstabellen über alle Altersgruppen und Tablettenformen erstellt. Darüber hinaus wurde die Akzeptanz (als zusammengesetzter Endpunkt) mittels intra-individueller Vergleiche unter Berücksichtigung des *Cross-over-Designs* analysiert, um Ergebnisse für den Vergleich der Akzeptanzraten zwischen den verschiedenen Darreichungsformen zu erhalten. In diesem Zusammenhang wurde der Unterschied in den Akzeptanzraten zwischen zwei Tabletten für jede Sequenz geschätzt und dann über die vier Sequenzgruppen gemittelt.

Subjektive Einschätzungen zur Schluckbarkeit, Schmackhaftigkeit und zur allgemeinen Akzeptanz wurden mit Hilfe von Häufigkeitstabellen analysiert und ebenfalls separat für alle fünf Kohorten und im Gesamten ausgewertet. Die Darstellung der Raten [%] der subjektiven Einschätzungen erfolgte grafisch in Form von Balkendiagrammen. [102]

2.9 Ethik

Ein Antrag zur ethischen Beurteilung der Studie wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eingereicht. Erst nach Erhalt eines positiven Votums wurden Teilnehmer*innen in die Studie aufgenommen.

Aktenzeichen des Ethikvotums: Studien-Nr.: 2022-1886_1

Diese Studie fiel weder unter das Deutsche Arzneimittelgesetz (AMG), da keine aktiven Prüfpräparate verwendet wurden, noch unter das Medikamentenproduktegesetz, weil das CE-markierte EmBi Einsatz innerhalb seines ursprünglichen Anwendungsbereiches fand.

Die Proband*innen zogen keinen direkten Nutzen aus ihrer Teilnahme. Die Studie war mit nur minimalen Risiken und einer geringen Belastung verbunden. Der Fokus lag auf dem Nutzen für die klinische Studie und somit für die Gesellschaft im weiteren Sinne. Für die klinische Untersuchung wurde eine Haftpflichtversicherung für Proband*innen abgeschlossen.

Das unabhängige Monitoring und das Datenmanagement dieser Studie wurden durch M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Düsseldorf, vorgenommen.

Es wurde sichergestellt, dass potenzielle Proband*innen und ggf. die Erziehungsberechtigten jugendlicher Teilnehmer*innen vollständig und angemessen mündlich sowie schriftlich über die Art, den Zweck und die möglichen Risiken der Studie informiert wurden. Proband*innen und Eltern wurde ausreichend Zeit für Rückfragen und zur Entscheidung über eine mögliche Teilnahme eingeräumt. Sie wurden darüber informiert, dass es ihnen freistand, die Studie jederzeit abubrechen. Die Zustimmung zur Studienteilnahme wurde schriftlich auf einer unterschriebenen Aufklärungs- und Einwilligungserklärung erteilt.

Folgende Muster der Aufklärungs- und Einwilligungserklärung sind im Anhang (s. 6.1) einsehbar:

- Teilnehmerinformation für Erwachsene
- Teilnehmerinformation für Jugendliche (12-15 Jahre)
- Teilnehmerinformation für Jugendliche (16-18 Jahre)
- Elterninformation

3 Ergebnisse

Von den eingeschlossenen 280 Proband*innen brach niemand die Untersuchung ab oder trat im Studienverlauf zurück. Alle Studienteilnehmer*innen, die rekrutiert wurden, nahmen bis zum Ende an der Studie teil. Daher mussten keine Proband*innen ersetzt werden.

Es trat ein unerwünschtes Ereignis ein, wobei sich ein*e Proband*in verschluckte. Dieses Ereignis wurde im Fallberichtsformular (CRF) vermerkt, hatte aber keine Konsequenz für die Gesundheit der betroffenen Person und die weitere Studienteilnahme.

3.1 Bioimpedanz-Messungen

3.1.1 Dauer der Kehlkopfhebung

ANOVA-Ergebnisse zur Dauer der Kehlkopfhebung in Sekunden:

Faktor		LS-Mittelwert	p-Wert (Gesamtvergleich)
Formulierung	A	0.4661	0.0460
	B	0.4863	
	C	0.4677	
	D	0.4912	
Geschlecht	weiblich	0.4717	0.3809
	männlich	0.4839	
Altersgruppe	12-17 Jahre	0.4599	0.0089
	18-30 Jahre	0.4822	
	31-65 Jahre (gesund)	0.5174	
	31-65 Jahre (multimorbid)	0.4893	
	≥66 Jahre	0.4404	

Tabelle 12: ANOVA-Ergebnisse zur Dauer der Kehlkopfhebung; Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm)

Paarweise Vergleiche für die Formulierungen:

95% Konfidenzintervall					
Formulierung (T)	Formulierung (C)	Differenz (T-C)	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert (nicht adjustiert)
A	B	-0.02017	-0.04183	0.001490	0.0679
A	C	-0.00165	-0.02329	0.01998	0.8807
A	D	-0.02509	-0.04673	-0.00345	0.0231
B	C	0.01852	-0.00317	0.04021	0.0941
B	D	-0.00492	-0.02661	0.01677	0.6562
C	D	-0.02344	-0.04509	-0.00178	0.0339

Tabelle 13: Paarweise Vergleiche zur Dauer der Kehlkopfhebung für die Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm) [102]

Auf Grundlage dieser Berechnungen konnten hinsichtlich der Geschwindigkeit der Kehlkopfhebung folgende Aussagen abgeleitet werden:

Die Dauer der Kehlkopfhebung war bei den kleineren Formulierungen A und C kürzer als bei den größeren Formulierungen B und D. Zwischen den jeweils runden und länglichen Tabletten derselben Größenordnung wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Zwischen männlichen und weiblichen Proband*innen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Zwischen den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede. Eine Korrelation zwischen Alter und Dauer der Kehlkopfhebung war jedoch nicht erkennbar, wobei die jüngste und die älteste Altersgruppe die geringste mittlere Dauer aufwiesen.

3.1.2 Maximale Kehlkopfhebung

ANOVA-Ergebnisse zur maximalen Kehlkopfhebung in Ohm:

Faktor		LS-Mittelwert	p-Wert (Gesamtvergleich)
Formulierung	A	1.7119	0.0001
	B	1.8073	
	C	1.6652	
	D	1.8128	
Geschlecht	weiblich	2.0032	< 0.0001
	männlich	1.4954	
Altersgruppe	12-17 Jahre	1.7344	0.0157
	18-30 Jahre	2.0573	
	31-65 Jahre (gesund)	1.7420	
	31-65 Jahre (multimorbid)	1.5555	
	≥66 Jahre	1.6573	

Tabelle 14: ANOVA-Ergebnisse zur maximalen Kehlkopfhebung; Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm)

Paarweise Vergleiche für die Formulierungen:

95% Konfidenzintervall					
Formulierung (T)	Formulierung (C)	Differenz (T-C)	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert (nicht adjustiert)
A	B	-0.09541	-0.1718	-0.01898	0.0145
A	C	0.04673	-0.02979	0.1233	0.2310
A	D	-0.1009	-0.1775	-0.02440	0.0098
B	C	0.1421	0.06572	0.2186	0.0003
B	D	-0.00553	-0.08195	0.07089	0.8871
C	D	-0.1477	-0.2241	-0.07120	0.0002

Tabelle 15: Paarweise Vergleiche zur maximalen Kehlkopfhebung für die Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm) [102]

Auf Grundlage dieser Berechnungen konnten hinsichtlich der maximalen Kehlkopfhebung folgende Aussagen abgeleitet werden:

Die maximale Kehlkopfhebung war bei der Einnahme der kleineren Formulierungen A und C signifikant geringer als bei der Einnahme der größeren Formulierungen B und D. Die niedrigsten Werte wurden nach der Einnahme von Tablette C beobachtet.

Über alle Formulierungen hinweg zeigten weibliche Probandinnen eine signifikant und deutlich höhere maximale Kehlkopferhöhung als männliche Probanden.

Zwischen den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede. Eine klare Altersabhängigkeit konnte jedoch nicht erkannt werden. Der höchste Mittelwert wurde in der Altersgruppe 18-30 Jahre beobachtet (s. Tabelle 14).

3.1.3 Geschwindigkeit der Kehlkopfhebung

ANOVA-Ergebnisse zur Geschwindigkeit der Kehlkopfhebung in Ohm/Sek.:

Faktor		LS-Mittelwert	p-Wert (Gesamtvergleich)
Formulierung	A	3.8901	0.2944
	B	3.8130	
	C	3.7130	
	D	3.8610	
Geschlecht	weiblich	4.3862	< 0.0001
	männlich	3.2523	
Altersgruppe	12-17 Jahre	3.9641	0.0013
	18-30 Jahre	4.4346	
	31-65 Jahre (gesund)	3.5224	
	31-65 Jahre (multimorbid)	3.2256	
	≥66 Jahre	3.9496	

Tabelle 16: ANOVA-Ergebnisse zur Geschwindigkeit der Kehlkopfhebung; Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm)

Bei der Geschwindigkeit der Kehlkopfanhebung wurde im Gesamtvergleich der Formulierungen kein signifikanter Unterschied festgestellt. [102] Daher wurde kein paarweiser Vergleich der Formulierungen durchgeführt.

Dennoch konnten auf Grundlage der Berechnungen hinsichtlich der Geschwindigkeit der Kehlkopfhebung folgende Aussagen abgeleitet werden:

Über alle Formulierungen hinweg zeigten weibliche Probandinnen eine hoch signifikant höhere Geschwindigkeit der Kehlkopfhebung als die männlichen Probanden.

Zwischen den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede. Eine Korrelation zwischen Alter und Geschwindigkeit war jedoch nicht erkennbar, da die beiden Altersgruppen der 31-65 Jährigen die niedrigste Kehlkopfhebungsgeschwindigkeit aufwiesen.

3.1.4 Dauer des Schluckvorgangs bzw. der Schluckbewegung

ANOVA-Ergebnisse zur Dauer des Schluckvorgangs bzw. der Schluckbewegung in Sekunden:

Faktor		LS-Mittelwert	p-Wert (Gesamtvergleich)
Formulierung	A	0.7959	0.0001
	B	0.8384	
	C	0.7825	
	D	0.8175	
Geschlecht	weiblich	0.8117	0.7316
	männlich	0.8054	
Altersgruppe	12-17 Jahre	0.8087	< 0.0001
	18-30 Jahre	0.8678	
	31-65 Jahre (gesund)	0.8590	
	31-65 Jahre (multimorbid)	0.7870	
	≥66 Jahre	0.7204	

Tabelle 17: ANOVA-Ergebnisse zur Dauer des Schluckvorgangs bzw. der Schluckbewegung; Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm)

Paarweise Vergleiche für die Formulierungen:

95% Konfidenzintervall					
Formulierung (T)	Formulierung (C)	Differenz (T-C)	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert (nicht adjustiert)
A	B	-0.04242	-0.06820	-0.01664	0.0013
A	C	0.01347	-0.01230	0.03925	0.3052
A	D	-0.02155	-0.04733	0.004229	0.1012
B	C	0.05589	0.03008	0.08170	<.0001
B	D	0.02087	-0.00494	0.04668	0.1128
C	D	-0.03502	-0.06082	-0.00923	0.0079

Tabelle 18: Paarweise Vergleiche zur Dauer des Schluckvorgangs bzw. der Schluckbewegung für die Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm) [102]

Auf Grundlage dieser Berechnungen konnten hinsichtlich der Dauer des Schluckvorgangs bzw. der Schluckbewegung folgende Aussagen abgeleitet werden:

Die Dauer des Schluckvorgangs war bei der Einnahme der kleineren Formulierungen A und C signifikant kürzer als bei der Einnahme der größeren Formulierungen B und D.

Zwischen männlichen und weiblichen Proband*innen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Zwischen den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede. Insbesondere scheint die Dauer des Schluckvorgangs ab einem Alter von 18 Jahren zu sinken.

3.1.5 Ausmaß des Kehlkopfverschlusses

ANOVA-Ergebnisse zum Ausmaß des Kehlkopfverschlusses in Ohm*Sek.:

Faktor		LS-Mittelwert	p-Wert (Gesamtvergleich)
Formulierung	A	0.3685	< 0.0001
	B	0.4055	
	C	0.3501	
	D	0.4075	
Geschlecht	weiblich	0.4391	< 0.0001
	männlich	0.3267	
Altersgruppe	12-17 Jahre	0.3602	0.0416
	18-30 Jahre	0.4538	
	31-65 Jahre (gesund)	0.4149	
	31-65 Jahre (multimorbid)	0.3531	
	≥66 Jahre	0.3324	

Tabelle 19: ANOVA-Ergebnisse zum Ausmaß des Kehlkopfverschlusses; Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm)

Paarweise Vergleiche für die Formulierungen:

95% Konfidenzintervall					
Formulierung (T)	Formulierung (C)	Differenz (T-C)	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert (nicht adjustiert)
A	B	-0.03703	-0.06551	-0.00854	0.0109
A	C	0.01838	-0.01014	0.04690	0.2062
A	D	-0.03904	-0.06756	-0.01052	0.0074
B	C	0.05541	0.02689	0.08393	0.0001
B	D	-0.00201	-0.03053	0.02651	0.8899
C	D	-0.05742	-0.08596	-0.02888	<.0001

Tabelle 20: Paarweise Vergleiche zum Ausmaß des Kehlkopfverschlusses für die Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm) [102]

Auf Grundlage dieser Berechnungen konnten hinsichtlich des Ausmaßes des Kehlkopfverschlusses folgende Aussagen abgeleitet werden:

Das Ausmaß des Kehlkopfverschlusses bei Einnahme der Formulierungen A und C war im Vergleich zu B und D signifikant geringer.

Über alle Formulierungen hinweg zeigten männliche Probanden ein signifikant geringeres Ausmaß des Kehlkopfverschlusses als weibliche Probandinnen.

Das Ausmaß des Kehlkopfverschlusses beim Schlucken scheint ab einem Alter von 18 Jahren abzunehmen.

3.2 Elektromyographie-Messungen

3.2.1 Maximale EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs

ANOVA-Ergebnisse zur maximalen EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs in mV:

Faktor		LS-Mittelwert	p-Wert (Gesamtvergleich)
Formulierung	A	0.2162	<0.0001
	B	0.2407	
	C	0.2147	
	D	0.2345	
Geschlecht	weiblich	0.2194	0.0936
	männlich	0.2336	
Altersgruppe	12-17 Jahre	0.2276	0.0290
	18-30 Jahre	0.2465	
	31-65 Jahre (gesund)	0.2325	
	31-65 Jahre (multimorbid)	0.2236	
	≥66 Jahre	0.2024	

Tabelle 21: ANOVA-Ergebnisse zur maximalen EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs; Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm)

Paarweise Vergleiche für die Formulierungen:

95% Konfidenzintervall					
Formulierung (T)	Formulierung (C)	Differenz (T-C)	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert (nicht adjustiert)
A	B	-0.02443	-0.03465	-0.01421	<.0001
A	C	0.001545	-0.00867	0.01176	0.7667
A	D	-0.01829	-0.02851	-0.00807	0.0005
B	C	0.02598	0.01576	0.03620	<.0001
B	D	0.006144	-0.00407	0.01636	0.2380
C	D	-0.01983	-0.03005	-0.00961	0.0002

Tabelle 22: Paarweise Vergleiche zur maximalen EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs für die Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm) [102]

Auf Grundlage dieser Berechnungen konnten hinsichtlich der maximalen EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs folgende Aussagen abgeleitet werden:

Die maximale EMG-Aktivität war während des Schluckvorgangs der kleineren Formulierungen A und C signifikant niedriger als bei der Einnahme der größeren Formulierungen B und D.

Zwischen männlichen und weiblichen Proband*innen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Zwischen den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede. Insbesondere scheint die maximale EMG-Aktivität während des Schluckens mit zunehmendem Alter (über 18 Jahre) zu sinken.

3.2.2 Ausmaß der EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs

ANOVA-Ergebnisse zum Ausmaß der EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs in mV*Sek.:

Faktor		LS-Mittelwert	p-Wert (Gesamtvergleich)
Formulierung	A	0.02727	< 0.0001
	B	0.03243	
	C	0.02696	
	D	0.02985	
Geschlecht	weiblich	0.02844	0.2708
	männlich	0.02981	
Altersgruppe	12-17 Jahre	0.02803	0.0082
	18-30 Jahre	0.03249	
	31-65 Jahre (gesund)	0.03033	
	31-65 Jahre (multimorbid)	0.02939	
	≥66 Jahre	0.02539	

Tabelle 23: ANOVA-Ergebnisse zum Ausmaß der EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs; Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm)

Paarweise Vergleiche für die Formulierungen:

95% Konfidenzintervall					
Formulierung (T)	Formulierung (C)	Differenz (T-C)	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert (nicht adjustiert)
A	B	-0.00517	-0.00645	-0.00388	<.0001
A	C	0.000309	-0.00097	0.001591	0.6365
A	D	-0.00258	-0.00387	-0.00130	<.0001
B	C	0.005474	0.004191	0.006756	<.0001
B	D	0.002584	0.001300	0.003868	<.0001
C	D	-0.00289	-0.00417	-0.00161	<.0001

Tabelle 24: Paarweise Vergleiche zum Ausmaß der EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm) [102]

Auf Grundlage dieser Berechnungen konnten hinsichtlich des Ausmaßes der EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs folgende Aussagen abgeleitet werden:

Das Ausmaß der EMG-Aktivität war während des Schluckens nach der Einnahme der kleineren Formulierungen A und C signifikant geringer als nach der Einnahme der größeren Formulierungen B und D. Außerdem wurde nach der Einnahme der größeren runden Formulierung (B) ein signifikant höheres Ausmaß der EMG-Aktivität während des Schluckens beobachtet als bei der größeren länglichen (D) und den beiden kleinen Tabletten (C und A).

Zwischen männlichen und weiblichen Proband*innen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Zwischen den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede. Insbesondere scheint das Ausmaß der EMG-Aktivität während des Schluckens mit zunehmendem Alter (über 18 Jahre) abzunehmen.

3.2.3 Ausmaß der Schluckvorbereitung und Bolusformung

Um die Schluckvorbereitung und die Bolusformung zu untersuchen, wurde die EMG-Aktivität im Zeitraum von einer Sekunde vor dem Schlucken betrachtet.

ANOVA-Ergebnisse zum Ausmaß der Schluckvorbereitung und Bolusformung in mV*Sek.:

Faktor		LS-Mittelwert	p-Wert (Gesamtvergleich)
Formulierung	A	0.02124	0.0454
	B	0.02230	
	C	0.02054	
	D	0.02116	
Geschlecht	weiblich	0.02091	0.3939
	männlich	0.02171	
Altersgruppe	12-17 Jahre	0.02045	< 0.0001
	18-30 Jahre	0.01791	
	31-65 Jahre (gesund)	0.01963	
	31-65 Jahre (multimorbid)	0.02258	
	≥66 Jahre	0.02599	

Tabelle 25: ANOVA-Ergebnisse zum Ausmaß der Schluckvorbereitung und Bolusformung; Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm)

Paarweise Vergleiche für die Formulierungen:

95% Konfidenzintervall					
Formulierung (T)	Formulierung (C)	Differenz (T-C)	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert (nicht adjustiert)
A	B	-0.00106	-0.00231	0.000177	0.0927
A	C	0.000701	-0.00054	0.001942	0.2677
A	D	0.000084	-0.00116	0.001325	0.8945
B	C	0.001766	0.000524	0.003008	0.0054
B	D	0.001149	-0.00009	0.002390	0.0696
C	D	-0.00062	-0.00186	0.000624	0.3293

Tabelle 26: Paarweise Vergleiche zum Ausmaß der Schluckvorbereitung und Bolusformung für die Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm) [102]

Auf Grundlage dieser Berechnungen konnten hinsichtlich des Ausmaßes der Schluckvorbereitung und Bolusformung folgende Aussagen abgeleitet werden:

Die Unterschiede zwischen den Formulierungen waren gering. Vor allem die Formulierungen A und D zeigten ein ähnliches Ergebnis.

Zwischen männlichen und weiblichen Proband*innen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Zwischen den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede. Insbesondere scheint das Ausmaß der Schluckvorbereitung und Bolusformung ab einem Alter von 18 Jahren zuzunehmen.

3.2.4 Maximale EMG-Aktivität während der Schluckvorbereitung

ANOVA-Ergebnisse zur maximalen EMG-Aktivität während der Schluckvorbereitung in mV:

Faktor		LS-Mittelwert	p-Wert (Gesamtvergleich)
Formulierung	A	0.1768	0.5149
	B	0.1800	
	C	0.1721	
	D	0.1758	
Geschlecht	weiblich	0.1685	0.0446
	männlich	0.1839	
Altersgruppe	12-17 Jahre	0.1731	0.1101
	18-30 Jahre	0.1665	
	31-65 Jahre (gesund)	0.1644	
	31-65 Jahre (multimorbid)	0.1857	
	≥66 Jahre	0.1914	

Tabelle 27: ANOVA-Ergebnisse zur maximalen EMG-Aktivität während der Schluckvorbereitung; Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm)

Auf Grundlage dieser Berechnungen konnten hinsichtlich der maximalen EMG-Aktivität während der Schluckvorbereitung folgende Aussagen abgeleitet werden:

Weder zwischen den Formulierungen noch zwischen den Altersgruppen waren signifikante Unterschiede zu erkennen. [102]

Weibliche Probanden hatten während der Schluckvorbereitung eine geringere maximale EMG-Aktivität als männliche Personen.

3.3 Trinkmenge bei Tabletteneinnahme

Im Rahmen der Tabletteneinnahme genutzte Trinkmenge (ml):

Formulierung	N	Mittelwert der Trinkmenge (ml)	SD	Median	Minimum	Maximum
klein-rund	280	15,9	8,6	12,5	0	75
klein-oblong	280	15,7	8,3	12,5	0	50
groß-rund	280	31,1	20,4	25,0	0	175
groß-oblong	280	22,9	13,0	25,0	0	75

Tabelle 28: Trinkmenge (ml) während der Einnahme der vier Tablettenformulierungen unterschiedlicher Form und Größe.

Paarweise Vergleiche der Formulierungen hinsichtlich der genutzten Trinkmenge (ml):

95% Konfidenzintervall					
Formulierung (T)	Formulierung (C)	Mittelwert-Differenz (T-C)	Untergrenze	Obergrenze	p-Wert (Scheffé)
A	B	-15,13	-18,32	-11,95	< 0.0001
A	C	0,27	-2,92	3,46	0,9966
A	D	-7,01	-10,2	-3,82	< 0.0001
B	C	15,4	12,21	18,59	< 0.0001
B	D	8,12	4,94	11,31	< 0.0001
C	D	-7,28	-10,47	-4,09	< 0.0001

Tabelle 29: Paarweise Vergleiche der Formulierungen hinsichtlich der genutzten Trinkmenge in ml, A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm)

Zur Einnahme der vier Tablettenformulierungen unterschiedlicher Form und Größe wurde den Teilnehmenden Wasser in mehreren Bechern à 25 ml bereitgestellt. Wie in Tabelle 28 dargestellt, lag der Median der genutzten Trinkmenge bei den beiden kleinen Formulierungen jeweils bei 12,5 ml und damit bei einem halben Becher. Bei den beiden großen Formulierungen betrug der Median jeweils 25,0 ml und entsprach damit einem vollen Becher. Die Mittelwerte der kleinen Tabletten lagen mit 15,9 ml („klein-rund“) bzw. 15,7 ml („klein-oblong“) leicht unterhalb des Medians und zeigten keinen signifikanten Unterschied in der genutzten Trinkmenge ($p=0,9966$). Zwischen den großen Formulierungen ergab sich dagegen ein signifikanter Unterschied: Während bei der Tablette „groß-oblong“ durchschnittlich 22,9 ml Wasser verwendet wurden, lag der Mittelwert bei der Tablette „groß-rund“ mit 31,1 ml deutlich höher ($p < 0,0001$). Das Maximum von 175 ml verdeutlicht zusätzlich, dass bei dieser Formulierung im Vergleich zu allen anderen am meisten Wasser benötigt wurde.

3.4 Objektive Bewertungskriterien

Im Folgenden werden die objektiven Bewertungskriterien der Schluckbarkeit, Schmackhaftigkeit sowie die daraus abgeleitete Akzeptanz zunächst als Übersicht in Form einer Häufigkeitstabelle dargestellt. Einige Kriterien werden darauffolgend zur weiteren Veranschaulichung in Balkendiagrammen visualisiert.

Endpunkte	Kriterien	A N (%)	B N (%)	C N (%)	D N (%)	Gesamt N (%)
Schluckbarkeit	Geschluckt	279 (99.6%)	279 (99.6%)	279 (99.6%)	275 (98.2%)	1112 (99.3%)
	Gekaut	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.2%)
	Ausgespuckt	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.1%)
	Verschluckt	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	5 (0.4%)
	Einnahme verweigert	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Gesamt	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	1120 (100.0%)
Akzeptanz (auf alleiniger Basis der Schluckbarkeit)	Ja	279 (99.6%)	280 (100.0%)	279 (99.6%)	276 (98.6%)	1114 (99.5%)
	Nein	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (1.4%)	6 (0.5%)
	Gesamt	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	1120 (100.0%)
Schmackhaftigkeit	Positiv	9 (3.2%)	0 (0.0%)	9 (3.2%)	3 (1.1%)	21 (1.9%)
	Neutral	262 (93.6%)	188 (67.1%)	262 (93.6%)	226 (80.7%)	938 (83.8%)
	Negativ	9 (3.2%)	92 (32.9%)	9 (3.2%)	51 (18.2%)	161 (14.4%)
	Gesamt	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	1120 (100.0%)
Akzeptanz (auf alleiniger Basis der Schmackhaftigkeit)	Ja	271 (96.8%)	188 (67.1%)	271 (96.8%)	229 (81.8%)	959 (85.6%)
	Nein	9 (3.2%)	92 (32.9%)	9 (3.2%)	51 (18.2%)	161 (14.4%)
	Gesamt	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	1120 (100.0%)
Akzeptanz (als zusammengesetzter Endpunkt)	Hoch	9 (3.2%)	0 (0.0%)	9 (3.2%)	3 (1.1%)	21 (1.9%)
	Gut	261 (93.2%)	188 (67.1%)	261 (93.2%)	224 (80.0%)	934 (83.4%)
	Gering	9 (3.2%)	91 (32.5%)	9 (3.2%)	49 (17.5%)	158 (14.1%)
	Nein	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.4%)	7 (0.6%)
	Gesamt	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	1120 (100.0%)
Akzeptanz, binär (als zusammengesetzter Endpunkt)	Ja	270 (96.4%)	188 (67.1%)	270 (96.4%)	227 (81.1%)	955 (85.3%)
	Nein	10 (3.6%)	92 (32.9%)	10 (3.6%)	53 (18.9%)	165 (14.7%)
	Gesamt	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	280 (100.0%)	1120 (100.0%)

Tabelle 30: Häufigkeitstabelle für objektive Bewertungskriterien über alle Altersgruppen; Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm)

Schluckbarkeit:

Beinahe alle Tabletten wurden vollständig geschluckt (98,2 % der großen Oblongtablette und 99,6 % der anderen Formulierungen). Folglich liegt die Akzeptanz, wenn sie sich ausschließlich nach der Schluckbarkeit richtet, insgesamt bei 99,3 % und damit nahezu bei 100 %.

Gekaut wurden die Tabletten „groß-rund“ und „groß-oblong“ in jeweils einem Fall. Ausgespuckt wurde lediglich eine große runde Tablette. Verschluckt haben sich eine Person an der Tablette „klein-rund“, eine an „klein-oblong“ sowie drei Personen an „groß-rund“ – jeweils ohne Konsequenzen. Eine Einnahmeverweigerung trat bei keiner Tablette auf.

Schmackhaftigkeit:

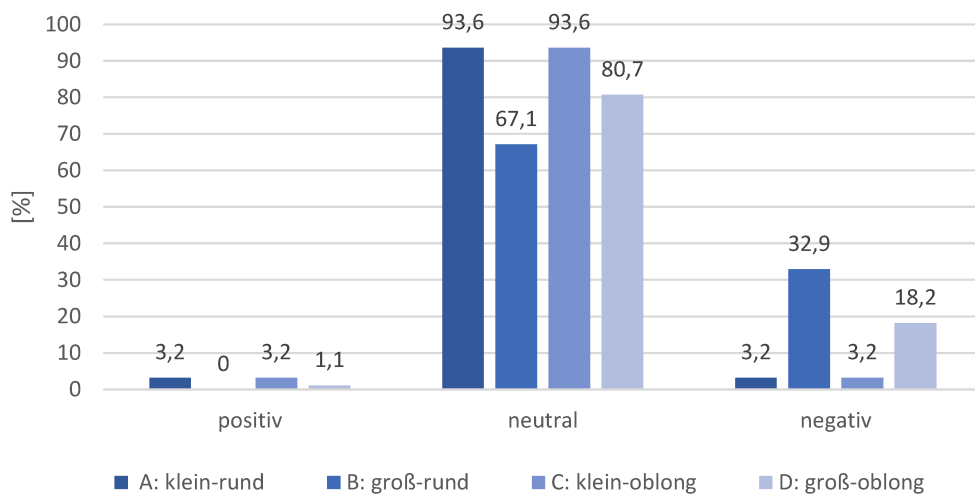


Abb. 9: Häufigkeiten (%) für die objektive Bewertung der Schmackhaftigkeit (positiv, neutral, negativ) der vier verschiedenen Formulierungen A-D [102]

Bei der Beurteilung der Schmackhaftigkeit hat es keine widersprüchlichen Bewertungen zwischen den Urteilen der beiden Prüfer*innen gegeben.

Wie in der Häufigkeitstabelle aufgeführt und zudem in Abb. 9 dargestellt, wurde die Schmackhaftigkeit bei den Formulierungen A und C in fast allen Fällen (93,6 %) als neutral bewertet. Negative Bewertungen gab es für diese beiden Formulierungen nur in einem Anteil von jeweils 3,2 %. Genauso oft wurden sie aber auch positiv bewertet. Die Häufigkeiten der negativen Bewertungen waren bei der großen runden Tablette (B) mit 32,9 % und der großen länglichen Tablette mit 18,2 % im Vergleich zu den kleineren Tabletten deutlich höher. Der Anteil der positiven Bewertungen war bei den beiden großen Formulierungen vernachlässigbar gering bzw. bei der großen runden Tablette gar nicht vorhanden.

Akzeptanz als zusammengesetzter Endpunkt:

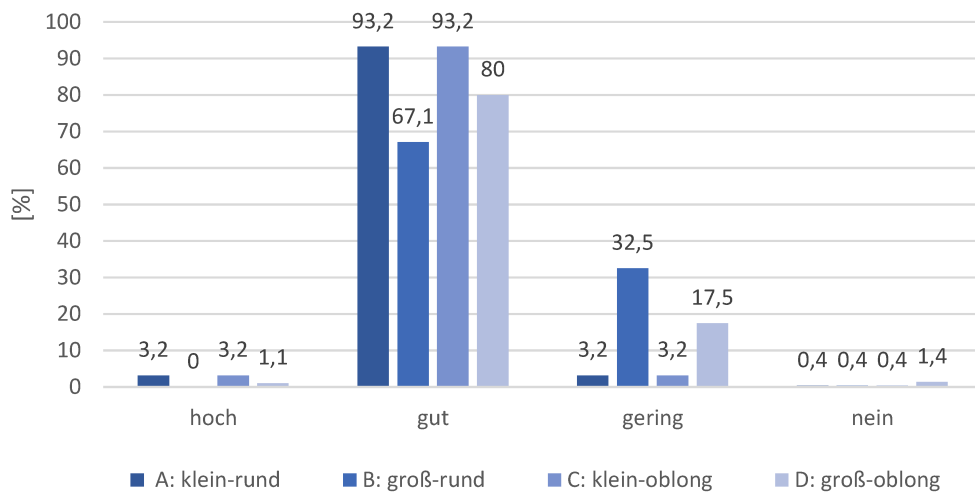


Abb. 10: Häufigkeiten (%) für die Akzeptanz als zusammengesetzter Endpunkt (hoch, gut, gering, nein) der vier verschiedenen Formulierungen A-D [102]

Bei der Betrachtung der Akzeptanz als zusammengesetzter Endpunkt aus Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit zeigt sich der maßgebliche Einfluss der Schmackhaftigkeit (s. Abb. 10) auf die gemeinsame Akzeptanzwertung. Ausgedrückt als binäres Ergebnis, wie in Tabelle 11 definiert (Akzeptanz „ja“ oder „nein“), ergab sich mit 32,9 % die niedrigste Akzeptanz für die Tablette „groß-rund“. Auch die Formulierung groß-oblong wurde in 18,9 % der Fälle nicht akzeptiert. Die Akzeptanz der beiden kleinen Formulierungen war identisch. Diese wurden in 96,4 % der Fälle akzeptiert und in 3,6 % der Fälle nicht akzeptiert. Die Akzeptanz der großen Oblongtablette war deutlich niedriger (81,1 %) und für die große runde Tablette am niedrigsten (67,1 %).

Paarweise Vergleiche der Akzeptanz (basierend auf dem zusammengesetzten Endpunkt) zwischen den verschiedenen Formulierungen:

Formulierung	Differenz	95% KI	p-Wert
A 96,41% - B 67,15%	29.26%	(23.62%, 34.89%)	< 0.0001
A 96,41% - C 96,42%	-0.005%	(-2.210%, 2.200%)	0.9970
A 96,41% - D 81,08%	15.33%	(11.06%, 19.61%)	< 0.0001
B 67,15% - C 96,42%	-29.27%	(-35.02%, -23.51%)	< 0.0001
B 67,15% - D 81,08%	-13.92%	(-19.59%, -8.26%)	< 0.0001
C 96,42% - D 81,08%	15.34%	(11.06%, 19.61%)	< 0.0001

Tabelle 31: Paarweise Vergleiche der Akzeptanz zwischen den Formulierungen: A = klein-rund (6 mm), B = groß-rund (13 mm), C = klein-oblong (6 mm x 2,5 mm), D = groß-oblong (14,5 mm x 5,7 mm), KI = Konfidenzintervall [102]

Die paarweisen Vergleiche ergaben mit lediglich einer Ausnahme stets signifikante Unterschiede: Nur zwischen den Tabletten „klein-rund“ und „klein-oblong“ zeigte sich hinsichtlich der Akzeptanz kein signifikanter Unterschied.

Akzeptanz als zusammengesetzter Endpunkt (binär) nach Altersgruppen:

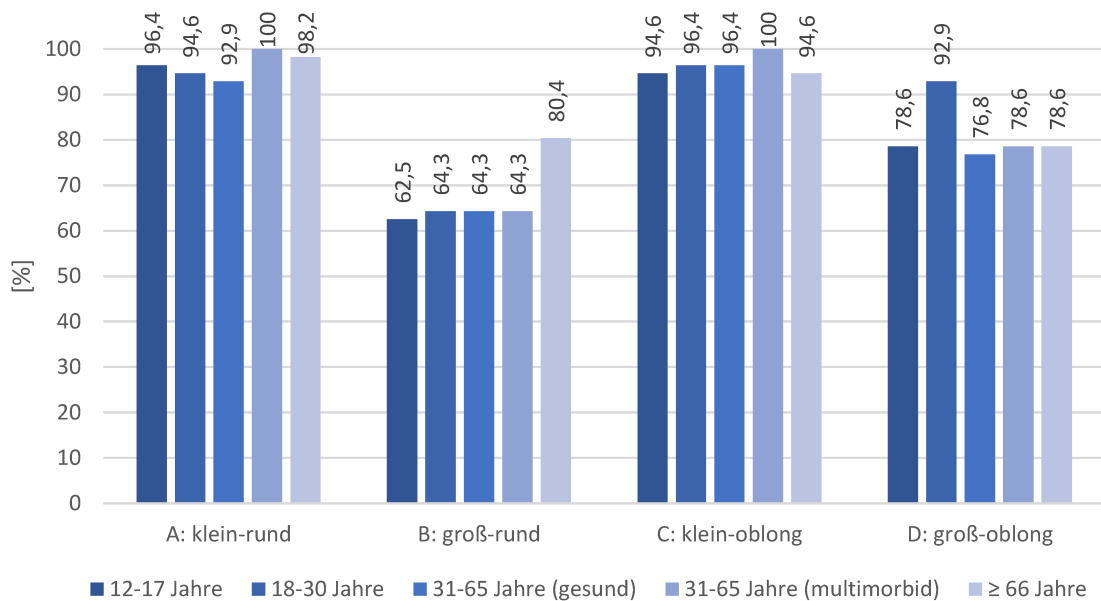


Abb. 11: Häufigkeiten (%) für die Akzeptanz als zusammengesetzter Endpunkt (binär) der vier verschiedenen Formulierungen A-D nach Altersgruppen [102]

In Abb. 11 ist die Akzeptanz der verschiedenen Formulierungen nach den Kriterien des zusammengesetzten Endpunkts für die unterschiedlichen Altersgruppen dargestellt. Die Abbildung zeigt die binäre Auswertung des ZEP und damit die Häufigkeit, mit der die Akzeptanz der teilnehmenden Personen bei der Tabletteneinnahme „hoch“ oder „gut“ war.

Die Tablette „klein-rund“ wies in allen Altersgruppen eine sehr hohe Akzeptanz auf (92,9-100 %). Besonders hervorzuheben ist die Gruppe der 31-65-Jährigen mit Multimorbidität, die diese Tablette zu 100 % akzeptierten. Auch die Tablette „klein-oblong“ erzielte in allen Gruppen eine sehr hohe Akzeptanz (94,6-100 %), wobei erneut die Gruppe der 31-65-Jährigen mit Multimorbidität durch eine Akzeptanzrate von 100 % hervorstachen. Insgesamt ist die Bewertung der beiden kleinen Formulierungen über alle Altersgruppen hinweg recht konstant.

Die Tablette „groß-oblong“ wurde meist gut akzeptiert, jedoch weniger einheitlich bewertet (76,8-92,9 %). Während die Mehrzahl der Altersgruppen diese Tablette mit einer Häufigkeit von 76,8-78,6 % akzeptierten, war die Akzeptanz in der Altersgruppe „18-30 Jahre“ mit 92,9 % deutlich höher, aber immer noch so niedrig, wie das schlechteste Akzeptanzergebnis der kleinen Darreichungsformen (für die Tablette „klein-rund“ in der Altersgruppe „31-65 Jahre, gesund“). Die schlechtesten Ergebnisse zeigte die Tablette „groß-rund“: Hier lag die Akzeptanz in allen Altersgruppen unter 66 Jahren bei 62,5-64,3 %. In der Gruppe „≥66 Jahre“ trat dagegen ein Ausreißer auf, mit signifikant höherer Akzeptanz von 80,4 %.

3.5 Subjektive Einschätzung

Auswertung der Frage 1: „Wie gut ließ sich nach Deiner/Ihrer Meinung die Tablette schlucken?“ – Subjektive Schluckbarkeit nach dem Kriterium „mindestens zufrieden“:

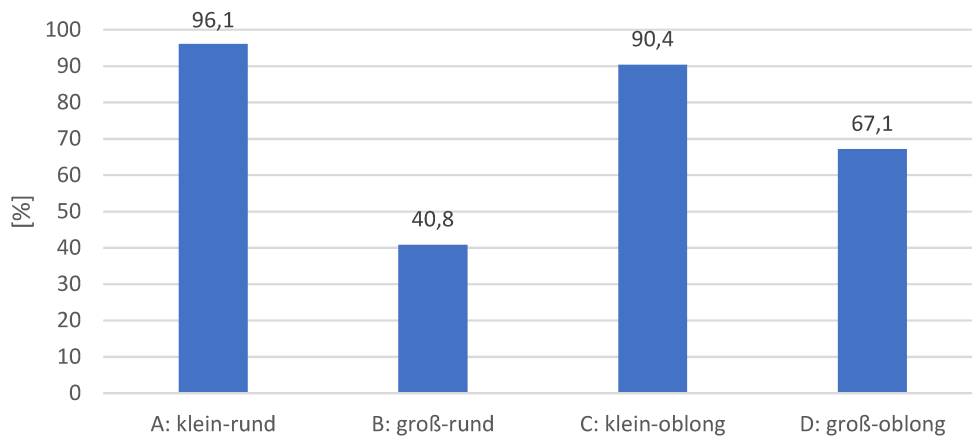


Abb. 12: Häufigkeiten (%) für die Bewertung „sehr zufrieden/zufrieden“ der subjektiven Schluckbarkeit der vier verschiedenen Formulierungen A-D über alle Altersgruppen [102]

Entsprechend den Antwortoptionen auf dem Fragebogen (s. Abschnitt 6.3) wurde die Schluckbarkeit nach dem Kriterium „mindestens zufrieden“ beurteilt, also als Summe der Antworten „zufrieden“ und „sehr zufrieden“.

Die Tabletten „klein-rund“ und „klein-oblong“ wurden hinsichtlich der Schluckbarkeit in über 90 % der Fälle mit „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“ bewertet. Am besten schnitt dabei die kleine runde Tablette ab (96,1 %). Die Schluckbarkeit der großen Oblongtablette wurde von 67,1 % der Teilnehmenden mit „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“ bewertet. Die geringste Zufriedenheit hinsichtlich der Schluckbarkeit äußerten die Teilnehmenden bezüglich der Tablette „groß-rund“ (mit nur 40,8 %).

Auswertung der Frage 2: „Wie angenehm war der Geschmack und das Gefühl der Tablette im Mund?“ – Subjektive Schmackhaftigkeit:

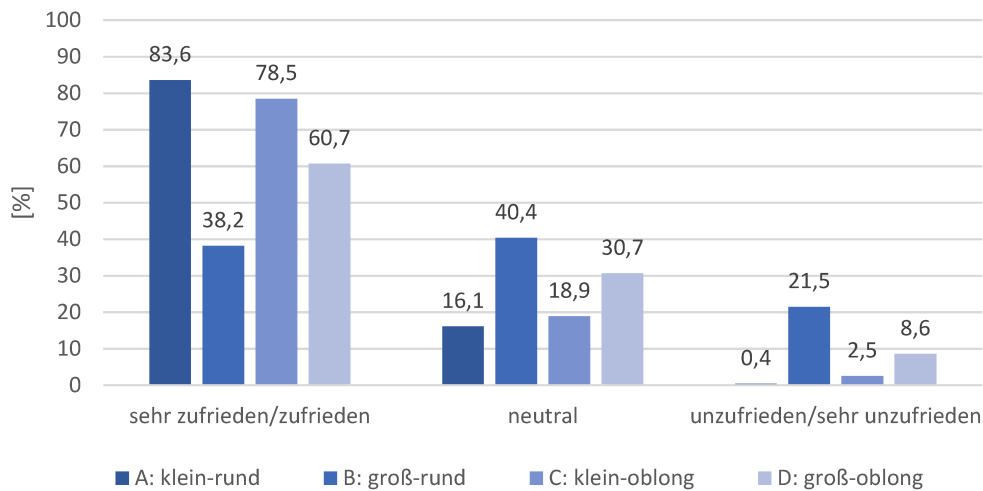


Abb. 13: Häufigkeiten (%) für die Bewertungen „sehr zufrieden/zufrieden“, „neutral“ und „unzufrieden/sehr unzufrieden“ der subjektiven Schmackhaftigkeit von den vier verschiedenen Formulierungen A-D über alle Altersgruppen [102]

Wie in Abb. 13 dargestellt, wurde die Schmackhaftigkeit der Tablette „klein-rund“ in den seltensten Fällen (0,4 %) negativ („unzufrieden/sehr unzufrieden“) bewertet. Auch die Tablette „klein-oblong“ erhielt mit einer Häufigkeit von 2,5 % nur selten negative Bewertungen. Deutlich häufiger traten solche Bewertungen bei den größeren Formulierungen auf („groß-oblong“: 8,6 % und „groß-rund“: 21,5 %).

Neutrale Bewertungen traten bei den kleinen Tabletten mit 16,1 % („klein-rund“) bzw. 18,9 % („klein-oblong“) in vergleichbarer Häufigkeit auf, während die großen Tabletten wesentlich öfter neutral beurteilt wurden („groß-rund“: 40,4 %, „groß-oblong“: 30,7 %).

Die häufigsten positiven Rückmeldungen („zufrieden/sehr zufrieden“) erhielt die Tablette „klein-rund“ mit 83,6 %, gefolgt von der Tablette „klein-oblong“ mit 78,5 %. Deutlich schlechter schnitten die großen Tabletten ab, mit einer Zufriedenheit von 60,7 % („groß-oblong“) bzw. 38,2 % („groß-rund“).

Insgesamt zeigte sich somit, dass die kleinen Formulierungen hinsichtlich der Schmackhaftigkeit konstant besser bewertet wurden als die großen. Dabei wurde die große runde Tablette am schlechtesten und die kleine runde Tablette am besten bewertet.

Auswertung der Frage 3: „Wie gut glaubst Du/glauben Sie lässt sich die Tablette von anderen schlucken?“ – Allgemeine Schluckbarkeit:

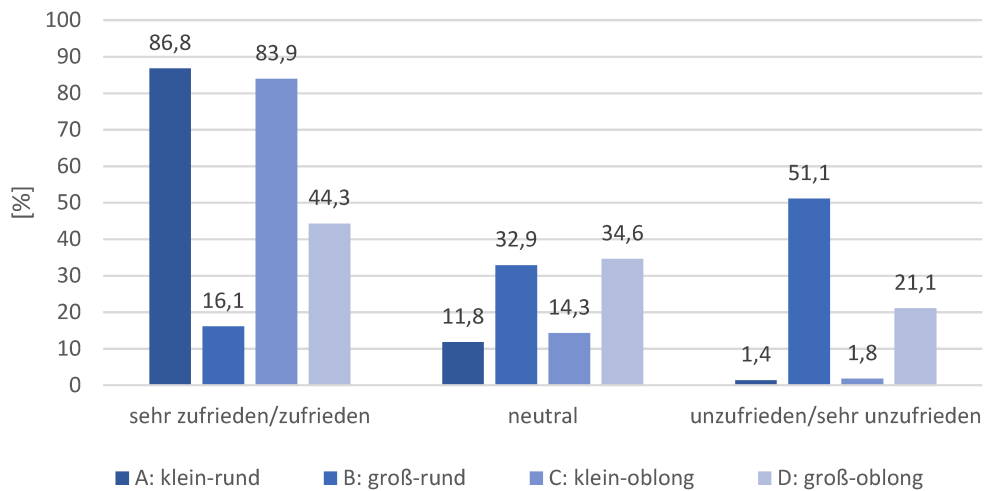


Abb. 14: Häufigkeiten (%) für die allgemeine Schluckbarkeit der vier verschiedene Formulierungen A-D über alle Altersgruppen [102]

Bei der Einschätzung, wie gut sich die Tabletten nach Einschätzung der Teilnehmenden von anderen schlucken lassen würden, zeigte sich die geringste erwartete allgemeine Schluckbarkeit für die Tablette „groß-rund“. Nur 16,1 % der Teilnehmenden gingen davon aus, dass sie von anderen mit Zufriedenheit geschluckt werden würde, während 51,1 % eine ablehnende Bewertung erwarteten. Auch für die Tablette „groß-oblong“ erwarteten 21,1 % der Teilnehmenden, dass sie bei anderen auf Unzufriedenheit stoßen würde.

Demgegenüber wurde für die beiden kleinen Tabletten eine überwiegend positive Einschätzung zur allgemeinen Schluckbarkeit abgegeben: 86,8 % („klein-rund“) bzw. 83,9 % („klein-oblong“) der Teilnehmenden gingen davon aus, dass diese von anderen mit Zufriedenheit eingenommen würden; nur 1,4 % („klein-rund“) bzw. 1,8 % („klein-oblong“) der Befragten rechneten mit einer negativen Bewertung.

Auswertung der Frage 3: „Wie gut glaubst Du/glauben Sie lässt sich die Tablette von anderen schlucken?“ – Allgemeine Schluckbarkeit nach Altersgruppen und dem Kriterium „mindestens zufrieden“:

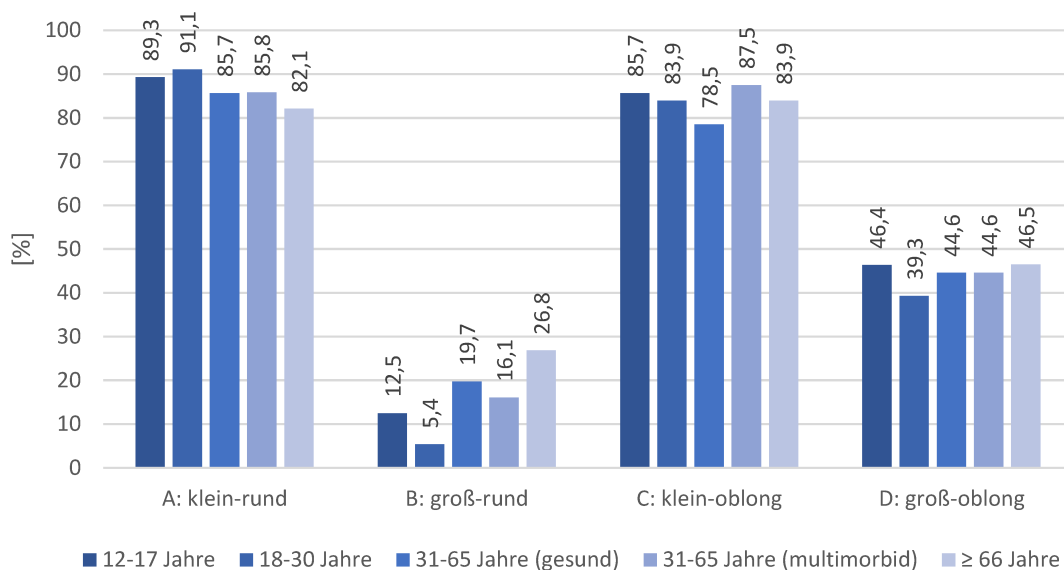


Abb. 15: Häufigkeiten (%) für die allgemeine Schluckbarkeit – „mindestens zufrieden“ der vier verschiedenen Formulierungen A-D nach Altersgruppen

In Abb. 15 ist die allgemeine Schluckbarkeit der Tablettenformulierungen nach dem Kriterium „mindestens zufrieden“ für die unterschiedlichen Altersgruppen dargestellt. Sie zeigt, wie häufig die Teilnehmenden angaben, dass die Schluckbarkeit einer Tablette ihrer Einschätzung nach von anderen mit „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“ bewertet wurde. Insgesamt erwarteten die Teilnehmenden eine höhere allgemeine Schluckbarkeit für die kleinen Tabletten, wobei „klein-rund“ im Durchschnitt am besten und „groß-rund“ am schlechtesten bewertet wurde.

In der Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen erwarteten 89,3 % für die kleine runde Tablette und 85,7 % für kleine Oblongtablette eine zufriedenstellende Schluckbarkeit. Größere Tabletten wurden hingegen deutlich seltener als akzeptabel eingeschätzt: Nur 12,5 % bewerteten die große runde Tablette positiv, während die große Oblongtablette mit 46,4 % etwas besser abschnitt. In der Altersgruppe der 18-30-Jährigen gingen 91,1 % der Teilnehmenden davon aus, dass die kleine runde Tablette von anderen mit Zufriedenheit geschluckt werde. Diese Aussage galt für die kleine Oblongtablette mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit (83,9 %). Auffällig gering fiel die erwartete allgemeine Schluckbarkeit der großen runden Tablette aus; mit nur 5,4 % erzielte sie den niedrigsten Wert im gesamten Altersgruppenvergleich. Auch die große Oblongtablette wurde mit 39,3 % in dieser Altersgruppe am seltensten positiv eingeschätzt.

Bei den gesunden Erwachsenen im Alter von 31-65 Jahren erwarteten 85,7 % der Teilnehmenden für die kleine runde Tablette und 78,5 % für die kleine Oblongtablette eine zufriedenstellende allgemeine Schluckbarkeit durch andere. Im Vergleich zu den jüngeren Gruppen wurde die allgemeine Schluckbarkeit größerer Tabletten etwas besser bewertet – „groß-rund“ wurde von 19,7 % und „groß-oblong“ von 44,6 % der Befragten als zufriedenstellend eingeschätzt. Auch unter den multimorbiden Erwachsenen derselben Altersgruppe ergab sich ein ähnliches Muster, wobei die allgemeine Schluckbarkeit der kleinen Oblongtablette etwas häufiger (87,5 %) positiv bewertet wurde als die kleine runde Tablette (85,8 %). Die Tablette „groß-rund“

erreichte hier mit 16,1 % eine geringfügig niedrigere Zufriedenheit und „groß-oblong“ erreichte mit 44,6 % ein identisches Ergebnis wie bei den gesunden Gleichaltrigen.

In der ältesten Altersgruppe (≥ 66 Jahre) zeigte sich ein weiterer moderater Anstieg der erwarteten Schluckbarkeit größerer Tabletten. Für die Tablette „groß-rund“ wurde von 26,8 % und für die Tablette „groß-oblong“ von 46,5 % der Teilnehmenden eine allgemeine Bewertung als „mindestens zufrieden“ erwartet – jeweils die höchsten Werte dieser Formulierungen im Altersgruppenvergleich. Dennoch bestand auch in dieser Gruppe eine klare Präferenz für kleinere Tabletten: 83,9 % bewerteten „klein-oblong“ und 82,1 % „klein-rund“ als von Anderen „mindestens zufrieden“ schluckbar. Damit zeigte sich in den beiden älteren Altersgruppen eine leichte Verschiebung der Präferenz zugunsten der Tablette „klein-oblong“, während in den jüngeren Altersgruppen stets die Tablette „klein-rund“ überlegen war.

3.6 Zusammenschau aller Ergebnisse im Kontext von Tablettenmerkmalen, Alter, Geschlecht und Anwendungserfahrung

Im paarweisen Vergleich der verschiedenen Darreichungsformen ergaben sich in der EmBi-Messung für zahlreiche Parameter signifikante Unterschiede: Die kleineren Tabletten zeigten im Vergleich zu den größeren Formulierungen eine signifikant kürzere Dauer der Kehlkopfhebung und des Schluckvorgangs sowie eine geringere maximale Kehlkopfhebung. Außerdem wurden ein geringeres Ausmaß und ein geringeres Maximum der EMG-Aktivität für die kleinen Formulierungen festgestellt. Unterschiede zwischen runden und länglichen Tabletten waren hingegen weitgehend insignifikant, mit Ausnahme eines höheren Ausmaßes der EMG-Aktivität nach Einnahme der großen runden Formulierung gegenüber allen anderen Formulierungen. Nichtsignifikant waren außerdem die Ergebnisse im Gesamtvergleich der Formulierungen für die Geschwindigkeit der Kehlkopfhebung und für das Ausmaß und Maximum der EMG-Aktivität während der Schluckvorbereitung.

Bezüglich des Alters wurden mittels EmBi für fast alle Parameter signifikante Unterschiede erfasst. Bei den BI-Messungen ergaben sowohl Dauer, Geschwindigkeit als auch maximale Kehlkopfhebung signifikante Ergebnisse, zeigten jedoch keinen eindeutigen altersabhängigen Trend. Die Dauer des Schluckvorgangs und das Ausmaß des Kehlkopfverschlusses nahmen nach dem 18. Lebensjahr tendenziell ab. Bei der EMG-Messung zeigten sich für alle Parameter außer für die maximale EMG-Aktivität während der Schluckvorbereitung signifikante Unterschiede: Die EMG-Aktivität und ihr Maximum während des Schluckens sanken mit zunehmendem Alter. Bezüglich des Geschlechts konnten mittels EmBi nur wenige Parameter mit signifikanten Unterschieden identifiziert werden. Unterschiede bestanden weder in der Dauer der Kehlkopfhebung und des Schluckvorgangs noch im Ausmaß bzw. Maximum der EMG-Aktivität oder in der Schluckvorbereitung und Bolusformung. Unter den BI-Parametern fanden sich jedoch drei signifikante Unterschiede: Weibliche Probandinnen wiesen über alle Tablettenformulierungen hinweg eine höhere maximale Kehlkopfhebung und deutlich schnellere Hebengeschwindigkeit auf, während männliche Probanden ein geringeres Ausmaß des Kehlkopfverschlusses erreichten. Zudem wurde bei weiblichen Personen während der Schluckvorbereitung eine geringere maximale EMG-Aktivität gemessen als bei männlichen Probanden.

Im ZEP wurden für die Schluckbarkeit aller Formulierungen Ergebnisse von nahezu 100 % erreicht (98,2 % bei der großen Oblongtablette und 99,6 % bei allen anderen Formulierungen). Die Schmackhaftigkeit der beiden kleinen Formulierungen wurde über alle Altersgruppen gemittelt übereinstimmend und überwiegend neutral bewertet (93,6 % neutral, 3,2 % positiv, 3,2 % negativ). Die großen Formulierungen wurden insgesamt negativer bewertet (Tablette „groß-rund“: 32,9 % negativ, Tablette „groß-oblong“: 18,2 % negativ). Die Akzeptanz als zusammengesetzter Endpunkt aus Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit wurde für die beiden kleinen Formulierungen in jeweils 96,4 % der Fälle als „gut“ oder „hoch“ eingestuft. Demgegenüber lag die Akzeptanz für die große Oblongtablette bei 81,1 % sowie für die große runde Tablette bei 67,1 %. Mit Ausnahme des Vergleichs zwischen der kleinen runden Tablette und der kleinen Oblongtablette unterschieden sich die Akzeptanzraten aller paarweisen Vergleiche signifikant.

Im Fragebogen erreichte die kleine runde Tablette hinsichtlich der Schluckbarkeit (Frage 1) über alle Altersgruppen gemittelt mit 96,1 % positiven Antworten („zufrieden“ oder „sehr zufrieden“) die beste Bewertung, gefolgt von der kleinen Oblongtablette mit 90,4 %. Die beiden großen Formulierungen wurden signifikant schlechter bewertet; die große runde Tablette erzielte mit 40,8 % den niedrigsten Wert. Auch hinsichtlich der Schmackhaftigkeit (Frage 2) schnitten die kleinen Darreichungsformen besser ab (83,6 % „klein-rund“ bzw. 78,5 % „klein-oblong“), während die großen Tabletten wiederum deutlich schlechter bewertet wurden (60,7 % „groß-oblong“, 38,2 % „groß-rund“). Im Vergleich zu den Ergebnissen zur Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit zeigte sich in der Abfrage der allgemeinen Schluckbarkeit (Frage 3) eine noch deutlichere Differenz zwischen kleinen und großen Tabletten. Die Teilnehmenden gingen überwiegend davon aus, dass die kleine runde Tablette (86,8 %) und die kleine Oblongtablette (83,9 %) von anderen mit Zufriedenheit geschluckt werden würde, während unzufriedene Bewertungen nur in Einzelfällen erwartet wurden (< 2 %). Für die große Oblongtablette erwarteten 21,1 % der Teilnehmenden, dass sie auf Unzufriedenheit stoßen werde, und die große runde Tablette erhielt mit 51,1 % den höchsten Anteil negativer Bewertungen.

Im Fragebogen zeigten sich einige altersspezifische Unterschiede in der allgemeinen Schluckbarkeit (Frage 3). Nur 5,4 % der jungen Erwachsenen (18-30 Jahre) erwarteten, dass die große runde Tablette von anderen Studienteilnehmenden mit Zufriedenheit geschluckt werden würde, während Teilnehmende ab 66 Jahren mit 26,8 % eine deutlich höhere Schluckbarkeit derselben Tablette annahmen. Auch die allgemeine Schluckbarkeit der großen Oblongtablette wurde von den 18- bis 30-Jährigen am kritischsten eingeschätzt (39,3 %) und in den übrigen Altersgruppen etwas positiver beurteilt (44,6-56,5 %). In den beiden Gruppen älterer Teilnehmenden (31-65 Jahre mit Einnahmeerfahrung und ≥66 Jahre) zeigte sich eine leichte Präferenz für die kleine Oblongtablette, deren Schluckbarkeit hier etwas häufiger als von anderen als zufriedenstellend bewertet eingeschätzt wurde im Vergleich zur kleinen runden Tablette (83,9 % vs. 82,1 %). In den übrigen Altersgruppen wurde hingegen die kleine runde Tablette bevorzugt. Im ZEP traten hingegen nur geringe altersabhängige Unterschiede auf. Auffällig war hier die überdurchschnittlich hohe Akzeptanz der großen runden Tablette in der Altersgruppe über 66 Jahren (80,4 %), die sogar etwas häufiger akzeptiert wurde als die große Oblongtablette (78,6 %). Gleichzeitig wurde die große Oblongtablette im ZEP von der Altersgruppe der 18- bis 30-Jährigen überdurchschnittlich gut akzeptiert (92,9 %) und damit deutlich positiver bewertet als von den übrigen Altersgruppen (76,8-78,6 %).

Hinsichtlich der Anwendungserfahrung zeigte sich im ZEP für die kleinen Darreichungsformen eine tendenziell höhere Akzeptanz unter „Tabletten-erfahrenen“ Proband*innen im Vergleich

zur gesunden, „Tabletten-naiven“ Vergleichsgruppe. Beide kleinen Formulierungen wurden von allen Teilnehmenden mit Einnahmeerfahrung akzeptiert (100 %), während die Akzeptanzraten bei den Gesunden geringfügig niedriger waren (92,9 % für „klein-rund“ bzw. 96,4 % für „klein-oblong“). Bei den großen Formulierungen bestand hingegen kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Gruppen: die große runde Tablette wurde von jeweils 64,3 % und die große Oblongtablette von 78,6 % der erfahrenen bzw. von 76,8 % der gesunden Teilnehmenden akzeptiert.

Im Fragebogen zeigte sich für die kleine Oblongtablette eine höhere allgemeine Schluckbarkeit unter den „Tabletten-erfahrenen“ Proband*innen im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe (87,5 % vs. 78,5 %). Für die kleine runde Tablette lagen die Werte mit 85,7 % bzw. 85,8 % nahezu gleichauf. Auch für die große Oblongtablette zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen (je 44,6 %). Auffällig war lediglich, dass die große runde Tablette von den gesunden Teilnehmenden geringfügig häufiger als zufriedenstellend bewertet wurde (19,7 % vs. 16,1 %).

Zusammenfassend erreichten die kleinen Formulierungen über alle Altersgruppen hinweg sowohl im ZEP als auch im Fragebogen eine höhere Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit, während größere Formulierungen grundsätzlich schlechter bewertet wurden. Unter den großen Formulierungen erwiesen sich die Oblongtabletten in beiden Erhebungen als besser akzeptiert. Dieses Muster wird durch die EmBi-Messdaten gestützt, die signifikante Unterschiede im Schluckablauf zwischen großen und kleinen, jedoch kaum zwischen runden und Oblongtabletten der jeweils gleichen Größenordnung zeigten – mit Ausnahme einer erhöhten Muskelaktivität nach Einnahme der großen runden Formulierung gegenüber der Tablette „groß-oblong“.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, drei Messmethoden auf ihre Eignung zur Beurteilung der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit fester oraler Darreichungsformen zu evaluieren. Sekundäre Ziele waren die Überprüfung der Messmethoden in unterschiedlichen Alters- und Patientengruppen und die Ermittlung, ob Tablettenmerkmale sowie individuelle Faktoren wie Alter, Geschlecht und Anwendungserfahrung den Schluckablauf und die Akzeptanz beeinflussen. Inwiefern die eingesetzten Methoden tatsächlich Aufschluss über diese Unterschiede geben konnten, wird im Folgenden diskutiert.

Tablettenform und -größe

In früheren Studien, in denen der Schluckakt während der Tabletteneinnahme mittels EMG analysiert worden ist, wurde eine signifikant höhere Muskelaktivität beim Schlucken von großen gegenüber kleinen Tabletten [57] sowie eine verlängerte Schluckdauer bei der Einnahme von Standardtabletten im Vergleich zu orodispersiblen Tabletten festgestellt [5]. In Übereinstimmung damit zeigen auch unsere EmBi-Messungen, dass kleinere Tabletten mit einer signifikant kürzeren Schluckdauer sowie einem geringeren Ausmaß und Maximum der EMG-Aktivität einhergehen und somit die Größe der Darreichungsform objektiv messbare Auswirkungen auf das physiologische Belastungs- und Aktivierungsmuster des Schluckvorgangs hat. Zwischen den verschiedenen Tablettenformen zeigten sich überwiegend keine signifikanten Unterschiede; lediglich das Ausmaß der EMG-Aktivität war nach Einnahme der großen runden Formulierung signifikant erhöht und erwies sich damit als der sensitivste Parameter zur Differenzierung oraler Arzneimittelformulierungen. Für weitere EmBi-Parameter existieren bislang keine vergleichbaren Studienergebnisse aus apparativen Untersuchungen, sodass die vorliegenden Messungen vor allem als eigenständiger Beitrag zur Charakterisierung des Schluckvorgangs zu verstehen sind. Vor diesem Hintergrund ist es jedoch sinnvoll, die EmBi-Daten nicht isoliert zu betrachten, sondern diese in Zusammenschau mit den anderen Ergebnissen der hier angewandten Methoden (ZEP und Fragebogen) einzuordnen:

Auch im ZEP konnten in Abhängigkeit von der Form zwischen den beiden kleinen Formulierungen keine signifikanten Unterschiede für die Schluckbarkeit, Schmackhaftigkeit und Akzeptanz festgestellt werden. Im Fragebogen ergab sich jedoch eine allgemeine Präferenz für die kleine runde Tablette. Die Zusammenschau aller drei Messmethoden zeigt, dass die kleinen Tabletten objektiv gleich gut geschluckt werden können, subjektiv jedoch eine Präferenz für die kleine runde Form besteht. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass die Zufriedenheit mit der Tabletteneinnahme nicht ausschließlich durch objektiv messbare Schluckeigenschaften bestimmt wird, sondern maßgeblich auch von subjektiven Erwartungshaltungen und visuellen Eindrücken beeinflusst sein kann, die sich nicht zwangsläufig in Gestik und Mimik widerspiegeln müssen. Aus früheren pädiatrischen Studien ist bereits bekannt, dass die Bewertung der Akzeptanz im ZEP maßgeblich von der Schmackhaftigkeit beeinflusst wird [25, 51]. Die Tablettenform scheint vor diesem Hintergrund bei Proband*innen über 12 Jahren erst bei größeren Formulierungen einen relevanten Einfluss auf die Akzeptanz zu haben, da die große runde Tablette hinsichtlich der Schmackhaftigkeit signifikant schlechter bewertet wurde als die große Oblongtablette.

Die in dieser Arbeit verwendeten Placebo-Tabletten wurden zuvor in einer Fragebogenstudie von Wargenau et al. (2024) sowie in der Validierungsstudie des ZEP von Münch et al. (2024)

eingesetzt [25, 52]. Die Ergebnisse dienen nun als Referenz, wobei zu beachten ist, dass die kleinen Tabletten zuvor ausschließlich von Kindern unter 12 Jahren und die großen Formulierungen von Kindern über 12 Jahren geprüft wurden. Daher stehen für die hier untersuchten Altersgruppen (≥ 12 Jahre) lediglich direkte Vergleichsdaten zu den beiden großen Formulierungen zur Verfügung. Während Wargenau et al. (2024) für die großen Formulierungen zu den gleichen Ergebnissen kamen (höhere Zufriedenheit mit Tablette „groß-oblong“ als mit „groß-rund“), wurde auch die kleine Oblongtablette besser beurteilt als die jeweilige runde Form [52]. Im Fragebogen der hier vorliegenden Studie zeigte sich eine durchschnittlich höhere Zufriedenheit mit der kleinen runden Tablette gegenüber der kleinen Oblongtablette, was vor dem Hintergrund der verschiedenen Alterskohorten auf eine altersspezifische Präferenz hindeutet. Zudem erfolgte die Beurteilung bei Wargenau et al. ausschließlich auf Grundlage der Betrachtung der Tabletten, ohne dass eine Einnahme stattfand. In der vorliegenden Studie hingegen wurden die Präparate oral eingenommen, wodurch diese Bewertungen vermutlich ein realistischeres Bild der Akzeptanz vermitteln. Die mittels ZEP erhobenen Ergebnisse stimmten in unserer Studie mit denen von Münch et al. (2024) überein [25].

Untersuchungen zur Trinkmenge und Schluckanzahl bestätigen ebenfalls, dass der empfundene Aufwand zum Schlucken maßgeblich von den Tabletteneigenschaften abhängt: Yamamoto et al. (2014) zeigten, dass die Zahl der Schluckakte mit zunehmender Tablettengröße, Tablettenanzahl und fehlender Beschichtung signifikant anstieg [57]. In der vorliegenden Untersuchung wurde die individuell gewählte Trinkmenge als indirekter Indikator für den subjektiv empfundenen Schluckaufwand herangezogen. Der höhere Wasserbedarf bei der Einnahme großer Formulierungen, insbesondere der großen runden Tablette, stellt zusammen mit den in den EmBi-Messungen erfassten Schluckparametern einen weiteren Hinweis auf einen erschwerten Schluckprozess dar und ging in Fragebogen und ZEP mit einer geringeren Zufriedenheit einher.

Alter

Bezüglich des Alters zeigten sich in den EmBi-Messungen für die meisten Parameter signifikante Unterschiede, jedoch ließ sich nur für einen Teil der Parameter ein eindeutiger altersabhängiger Trend erkennen. Die Dauer des Schluckvorgangs nahm in unseren Messungen nach dem 18. Lebensjahr ab. Dies stellt einen Widerspruch zu der in der Literatur beschriebenen Verlängerung der oralen und pharyngealen Phase im Alter dar [75, 77, 78]. Vor dem Hintergrund einer begrenzten Datenlage zu altersbedingten Veränderungen im Schluckablauf, erlaubt die Literatur an dieser Stelle jedoch keine sichere Einordnung unserer Ergebnisse. Das Ausmaß des Kehlkopfverschlusses nahm nach dem 18. Lebensjahr ab, was wiederum mit den in der Literatur beschriebenen altersbedingten Veränderungen vereinbar ist [62]. Die EMG-Aktivität und ihr Maximum während des Schluckens sanken mit zunehmendem Alter (ab 18 Jahren). Angesichts der abnehmenden Muskelmasse und -kraft (Sarkopenie) im Alter sind diese Ergebnisse plausibel und konsistent [68, 103]. Außerdem scheint das Ausmaß der Schluckvorbereitung und Bolusformung in einem Alter von über 18 Jahren zuzunehmen, was mit der bekannten Verlängerung der oralen Phase bei älteren Menschen im Einklang steht [69].

Im Fragebogen zeigte sich, dass jüngere Teilnehmende (18-30 Jahre) die großen Tablettenformen insgesamt deutlich kritischer beurteilten als alle anderen Altersgruppen. Sie schienen dabei aus ihrem eigenen skeptischen Empfinden gegenüber den großen Formulierungen abzuleiten, dass die Akzeptanz bei Kindern und älteren Personen noch geringer ausfallen dürfte. Gleichzeitig gingen Teilnehmende über 66 Jahre davon aus, dass die Akzeptanz der großen Tabletten in den

anderen, jüngeren Altersgruppen höher sei. In den beiden Gruppen älterer Teilnehmender (31-65 Jahre mit Einnahmeerfahrung und ≥ 66 Jahre) zeigte sich eine minimale Präferenz für die kleine Oblongtablette, die hier etwas häufiger als von anderen mit Zufriedenheit geschluckt eingeschätzt wurde im Vergleich zur kleinen runden Tablette (83,9 % vs. 82,1 %). In den übrigen Altersgruppen wurde die kleine runde Tablette bevorzugt. Der Unterschied zwischen den beiden kleinen Formulierungen ist jedoch so gering, dass es vermutlich keine Relevanz für die tägliche Tabletteneinnahme gibt.

Im ZEP traten hingegen nur geringe altersabhängige Unterschiede auf. Auffällig war hier die hohe Akzeptanz der großen runden Tablette in der Altersgruppe über 66 Jahren (80,4 %), die sogar etwas häufiger akzeptiert wurde als die große Oblongtablette (78,6 %). Dieser Ausreißer steht im Widerspruch zu der sonst beobachteten Präferenz für Oblongtabletten in dieser und früheren Studien und lässt sich auch durch die EmBi-Daten nicht erklären. [25, 47, 48, 52]. Dieses Ergebnis ist jedoch wahrscheinlich zufällig zustande gekommen, da der Gesamtvergleich zwischen den Kohorten nicht signifikant war ($p=0,231$).

Insgesamt zeigte keine Altersgruppe durchgängig größere Schwierigkeiten bei der Tabletteneinnahme als die übrigen, dennoch ließen sich altersabhängige Unterschiede in den Präferenzen feststellen. Alle beschriebenen Unterschiede unterstreichen die Relevanz einer altersdifferenzierten Gestaltung oraler Darreichungsformen.

Geschlecht

Die EmBi-Ergebnisse lassen sich nur eingeschränkt in den Literaturkontext einordnen, da belastbare Daten zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Schluckphysiologie bislang weitgehend fehlen. Vorhandene Studien arbeiteten mit anderen Messverfahren und untersuchten nur kleine Kohorten [70, 78, 81, 82]. Im Vergleich zu früheren Arbeiten, die bei Frauen eine verlängerte orale und pharyngeale Transitzeit [81] sowie eine geringere Schluckgeschwindigkeit [80] beschrieben, ließen sich diese Ergebnisse mit unseren Daten nicht reproduzieren. Die Dauer des Schluckvorgangs war in dieser Studie zwischen den Geschlechtern vergleichbar. Dantas et al. (2009) und Alves et al. (2007) spekulierten, dass ihrer Beobachtung im Zusammenhang mit einer kleineren Mundhöhle [80], einem kleineren Rachenraum [80, 81] sowie einem kleineren oberen Ösophagusphinkter [80] bei Frauen stehen könnten. Vor dem Hintergrund der beschriebenen anatomischen Gegebenheiten nahmen Dantas et al. (2009) an, dass eine verlängerte Transitzeit bei Frauen erforderlich sein könnte, um ein sicheres Schlucken zu gewährleisten. Diese Ergebnisse könnten in zukünftigen Untersuchungen mit größeren Stichproben und vergleichbaren methodischen Ansätzen überprüft werden.

Für ZEP und Fragebogen wurden keine geschlechtsspezifischen Auswertungen vorgenommen. Angesichts der geringen physiologischen Unterschiede im Schluckakt ist die Einbeziehung des Geschlechts aber vermutlich auch in zukünftige Analysen von nachrangiger Bedeutung. Potenzielle Unterschiede könnten jedoch in der subjektiven Wahrnehmung bestehen.

Anwendungserfahrung

Im ZEP zeigte sich für die kleinen Darreichungsformen deskriptiv eine etwas höhere Akzeptanz unter „Tabletten-erfahrenen“ Proband*innen im Vergleich zur gesunden, „Tabletten-naiven“ Vergleichsgruppe. Dies spricht für einen positiven Einfluss von Einnahmeerfahrung auf die Akzeptanz kleiner Tabletten, möglicherweise durch eine größere Vertrautheit mit dem Schluckvorgang und eine geringere Erwartung negativer Reize. Bei den großen Formulierungen sind hingegen keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu sehen.

Im Fragebogen zeigte sich hinsichtlich der allgemeinen Schluckbarkeit nur für die kleine Oblongtablette eine höhere erwartete Zufriedenheit unter den „Tabletten-erfahrenen“ Teilnehmenden gegenüber den „Tabletten-naiven“; für die übrigen Formulierungen unterschieden sich die Gruppen kaum.

Aus der Literatur ist aber auch bekannt, dass eine höhere Anzahl regelmäßig einzunehmender Tabletten trotz des damit einhergehenden Trainings und der gewonnenen Routine nicht ausschließlich positive Effekte auf die Akzeptanz haben müsse. Insbesondere im höheren Lebensalter, wenn im Rahmen von Multimorbidität die Tablettenanzahl steigt und eine regelmäßige Einnahme erforderlich wird, nehme die Bereitschaft zur Einnahme größerer Tabletten laut Hummler et al. (2023) deutlich ab [50]. Wargenau et. al. (2024) belegten eher die positiven Effekte durch Einnahmeerfahrung bei Kindern: Aus den Ergebnissen des Fragebogens ging hervor, dass Kinder und Jugendliche mit regelmäßiger Tabletteneinnahme größere und konventionelle Tabletten signifikant häufiger bevorzugten als Teilnehmende ohne Einnahmeerfahrung [52]. Während also eine regelmäßige Tabletteneinnahme im Kindesalter die Akzeptanz durch Übung verbessern könne [52, 104], scheint dieser Effekt im Erwachsenenalter mit zunehmender Tablettenlast abgeschwächt zu werden, da der potenzielle Nutzen der Übung durch altersbedingte funktionelle Einschränkungen sowie durch zunehmende Multimorbidität und Polypharmazie limitiert wird [31]. Um den Einfluss einer regelmäßigen Tabletteneinnahme auf die Akzeptanz verschiedener Darreichungsformen in diversen Altersgruppen zu prüfen, wird dieser Aspekt der Anwendungserfahrung auch in weiteren, derzeit noch unveröffentlichten Studien Berücksichtigung finden.

4.1 Limitationen

Die Studie wurde mit Placebo-Formulierungen durchgeführt, da der Fokus dieser Studie auf der Entwicklung geeigneter Messmethoden zur Bewertung der Akzeptanz verschiedener Tablettenformen und -größen lag. Spezifische Eigenschaften wirkstoffhaltiger Präparate wie Geschmack oder Geruch, die die Schmackhaftigkeit und damit die Akzeptanz beeinflussen können, wurden hier nicht mit einbezogen. Aufgrund des Studiendesigns war es nicht möglich, eine Verblindung vorzunehmen. Da Tabletten aber auch im Alltag nicht verblindet eingenommen werden und visuelle Merkmale zur Wahrnehmung der Schmackhaftigkeit beitragen, war der Verzicht darauf vertretbar und möglicherweise sogar zweckmäßig. Die Untersuchungen fanden ausschließlich unter kontrollierten Studienbedingungen mit geschulten Prüfer*innen statt, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf alltägliche Anwendungssituationen nur eingeschränkt gegeben ist. Außerdem wurden nur Einzeldosen verabreicht, sodass die Ergebnisse ausschließlich Momentaufnahmen widerspiegeln. Aussagen zur Akzeptanz bei der Notwendigkeit einer langfristigen Einnahme oder bei der Einnahme mehrerer Tabletten derselben Form und Größe sind daher nicht möglich. Eine weitere methodische Limitation, die bereits im „Letter of support for a Composite endpoint method [...]“ von Seiten der EMA angemerkt wurde, betrifft die konzeptionelle Ausrichtung des zusammengesetzten Endpunkts, der ausschließlich die Dimensionen Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit berücksichtigt [56]. Damit werden zwar zwei zentrale Determinanten der Akzeptanz erfasst, das von der Europäischen Arzneimittelagentur ausgearbeitete Akzeptanzkonzept umfasst jedoch weitere Aspekte, wie Konsistenz, Oberflächenbeschaffenheit, Farbe, Zerfall der Tablette im Mund sowie Handhabbarkeit und Verpackung [3].

Eine weitere methodische Limitation besteht in den unterschiedlichen Definitionen und Erhebungsansätzen der Begriffe Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit, weshalb die Ergebnisse des Fragebogens und des ZEP nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Im ZEP erfolgte die Bewertung objektiv anhand standardisierter Kriterien und spiegelt somit den tatsächlichen Erfolg des Schluckvorgangs wider. Im Fragebogen hingegen basierte die Erhebung auf der subjektiven Einschätzung der Teilnehmenden und erfasst damit ihre individuelle Wahrnehmung und Bewertung des Schluckvorgangs. Im Fragebogen wurden die Begriffe Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit zudem nicht explizit genannt oder definiert, sondern implizit über die Formulierung der Fragen erfasst. Diese Unterschiede können die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von ZEP und Fragebogen einschränken. Außerdem handelt es sich beim ZEP um eine objektive Erhebung und beim Fragebogen um eine subjektive Methode, weshalb die Verfahren komplementär, aber nicht äquivalent einsetzbar sind.

Um die Beurteilung der Tabletteneinnahme durch objektive Messgrößen zu ergänzen, wurde das apparative Messgerät EmBi eingesetzt. Dieses ermöglichte die Detektion von Unterschieden im Schluckablauf bei der Einnahme verschiedener Darreichungsformen und erlaubte damit Rückschlüsse auf die Schluckbarkeit, nicht jedoch auf die Schmackhaftigkeit. Die ermittelten Parameter wurden als numerische Werte ausgedrückt, die zwar den Schluckakt quantifizierten, jedoch keine direkte Bewertung der Akzeptanz im umfassenden Sinne gestatteten. Die Differenzen zwischen den Mittelwerten signifikanter Ergebnisse bewegten sich im Bereich von Hundertsteln, teilweise sogar im unteren Tausendstelbereich. Abweichungen innerhalb solch minimaler Messgrößen sind im Kontext der Untersuchung gesunder Proband*innen plausibel, da physiologische Schwankungen der Schluckparameter nur in einem engen Normbereich erwartbar sind. Bisher gibt es keine Evidenz dafür, dass objektiv messbare Abweichungen von physiologischen Normwerten zwangsläufig mit einem subjektiven Erleben von Schluckschwierigkeiten einhergehen. Umgekehrt erscheint es plausibel, dass eine wahrgenommene Beeinträchtigung der Tabletteneinnahme mit messbaren Veränderungen im Schluckablauf korrespondiert. Um diese Hypothese zu überprüfen, wären intraindividuelle Vergleiche auf Ebene der einzelnen Studienteilnehmenden erforderlich, die im Rahmen der vorliegenden Auswertung nicht durchgeführt wurden. Dazu könnten die bereits erhobenen Messdaten zum Schlucken von Speichel, Wasser und Brot herangezogen werden, um individuelle Referenzwerte für den physiologischen Normzustand zu bestimmen. Diese könnten anschließend mit den Messwerten bei der Tabletteneinnahme verglichen werden, um mögliche Veränderungen im Schluckablauf zu identifizieren. In einem weiteren Schritt ließe sich prüfen, ob sich diese objektiven Parameter mit den subjektiven Einschätzungen der Proband*innen in Fragebogen und ZEP decken und ob ein kausaler Zusammenhang zwischen einzelnen physiologischen Schluckparametern und den Ergebnissen der beiden anderen Methoden besteht.

Während die Handhabung des EmBi benutzerfreundlich und weitgehend fehlerresistent ist, erwies sich die Auswertung der Messdaten als zeitaufwändig. Ursache war die automatische Schluckererkennung, die – wie auch in einer zeitgleich zu unserer Studiendurchführung veröffentlichten Studie berichtet – häufig Schluckereignisse verzögert oder fehlerhaft detektierte [100]. Zur Sicherstellung einer konsistenten Analyse erfolgte daher eine manuelle Markierung der Start- und Stopp-Punkte nach standardisierten Kriterien. Dieses Vorgehen war methodisch notwendig, ging jedoch mit einem unvermeidbaren subjektiven Einfluss und einem erhöhten Risiko für geringfügige Ungenauigkeiten einher, die im Rahmen der Datenbereinigung identifiziert und korrigiert wurden (s. Abschnitt 2.8.3).

Vergleiche mit anderen Studien, die apparative Verfahren wie FEES, VFS oder alternative EMG-Methoden verwendeten, waren aufgrund unterschiedlicher Protokolle methodisch limitiert. Ein direkter quantitativer Abgleich der Messwerte einzelner Parameter war aus Ermangelung von Referenzwerten nicht möglich, sodass lediglich qualitative Übereinstimmungen in den beschriebenen Veränderungen des Schluckablaufs diskutiert werden konnten.

4.2 Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit trug wesentlich zur methodischen Weiterentwicklung der Akzeptanzbewertung fester oraler Darreichungsformen bei. Unter erstmaligem Einsatz des apparativen Messgeräts EmBi in diesem Anwendungskontext und in Kombination mit dem zusammengesetzten Endpunkt (ZEP) als objektiver Bewertungsmethode sowie einem Fragebogen zur subjektiven Einschätzung durch die Teilnehmenden wurde eine methodische Triangulierung vorgenommen. Diese ermöglichte eine Beurteilung der Tabletteneinnahme aus verschiedenen Erhebungsperspektiven sowie eine gegenseitige Validierung der eingesetzten Verfahren. Alle drei Methoden waren dazu in der Lage, zwischen den verschiedenen Darreichungsformen zu unterscheiden und wiesen eine eindeutige Korrelation untereinander auf. ZEP und Fragebogen bestätigten, in Übereinstimmung mit früheren Studien, eine allgemein höhere Akzeptanz kleiner Tabletten im Vergleich zu großen [47, 48, 50]. Die EmBi-Messungen stützten diese Beobachtung durch den Nachweis statistisch signifikanter, zu den übrigen Methoden konvergenter Unterschiede in Abhängigkeit von der Tablettengröße.

Der methodische Vergleich verdeutlicht, dass objektive und subjektive Ansätze unterschiedliche, sich jedoch ergänzende Dimensionen der Schluckbarkeit abbilden. Objektive Verfahren erfassen den tatsächlichen Schluckerfolg unter standardisierten Bedingungen und erlauben damit eine reproduzierbare Bewertung der physischen Durchführbarkeit. Subjektive Einschätzungen geben die individuelle Wahrnehmung, die empfundene Zumutbarkeit und damit die potenzielle Therapieadhärenz im Alltag wieder. Das EmBi erwies sich als nützliches Instrument zur objektiven und quantitativen Erfassung des Schluckprozesses bei der Einnahme verschiedener Formulierungen, zeigte jedoch aufgrund der begrenzten Aussagekraft über die Schmackhaftigkeit keinen wesentlichen Mehrwert für die direkte Beurteilung der Akzeptanz im Vergleich zu weniger invasiven und aufwändigen Verfahren wie ZEP oder Fragebogen. Letztere erwiesen sich als zeiteffiziente und einfach handhabbare Methoden zur Beurteilung von Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit. Der bislang auf die Pädiatrie beschränkte Einsatz von ZEP und Fragebogen wurde in dieser Studie erstmals erfolgreich auf erwachsene Proband*innen ausgeweitet. Die neuen Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Resultaten und sprechen damit für eine hohe Reliabilität, externe Validität und altersübergreifende Übertragbarkeit der beiden Messmethoden, wodurch sich Einsatzmöglichkeiten in zukünftigen klinischen Studien über das pädiatrische Setting hinaus ergeben. Ihre Trennschärfe machen sie zudem zu geeigneten Instrumenten für die pharmazeutischen Entwicklung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Untersuchungen auf Grundlage tatsächlicher Arzneimiteleinnahmen eine höhere Aussagekraft besitzen als hypothetische Einschätzungen.

Folgestudien könnten unter Einsatz der hier evaluierten Methoden untersuchen, wie sich unterschiedliche Erkrankungen auf den Schluckvorgang und die Akzeptanz oraler Darreichungsformen auswirken. Die vorliegende Studie arbeitete mit einer großen Stichprobe gesunder Pro-

band*innen, sodass neue Referenzwerte für das EmBi gewonnen werden konnten, die künftig als Vergleichs- und Orientierungsgrundlage in weiteren Untersuchungen dienen. Das Geschlecht scheint aufgrund vermutlich geringer physiologischer Unterschiede des Schluckprozesses eine untergeordnete Rolle für die Schluckbarkeit von Tabletten zu spielen, könnte jedoch das subjektive Erleben der Tabletteneinnahme beeinflussen, was in Zukunft beispielsweise in Fragebogenstudien mitberücksichtigt und ausgewertet werden sollte. Anwendungserfahrung, Alter sowie Tablettenform und -größe stellen hingegen zentrale Einflussgrößen dar, die in weiterführenden Studien gezielt zu analysieren sind.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Alqahtani, M.S., et al., *Advances in Oral Drug Delivery*. Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 618411.
2. European Medicines Agency, *Reflection Paper: Formulations of choice for the paediatric population*. EMA/CHMP/PEG/194810/2005. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf, 2006.
3. European Medicines Agency, *Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population*. EMA/CHMP/QWP/292439/2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-pharmaceutical-development-medicines-use-older-population-first-version_en.pdf, 2020.
4. Hummler, H., et al., *Parameters to consider for successful medication use in older adults - An AGePOP review*. Eur J Pharm Sci, 2023. **187**: p. 106453.
5. Carnaby-Mann, G., *Pill swallowing by adults with dysphagia*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. **131**(11): p. 970-5.
6. MacKenzie-Smith, L., et al., *Patient Preference and Physician Perceptions of Patient Preference for Oral Pharmaceutical Formulations: Results from a Real-Life Survey*. Inflamm Intest Dis, 2018. **3**(1): p. 43-51.
7. European Medicines Agency, *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf, 2013.
8. Lura, V., et al., *The revival of the mini-tablets: Recent advancements, classifications and expectations for the future*. Eur J Pharm Biopharm, 2025: p. 114655.
9. Zajicek, A., et al., *A Report from the Pediatric Formulations Task Force: Perspectives on the State of Child-Friendly Oral Dosage Forms*. The AAPS Journal, 2013. **15**(4): p. 1072-1081.
10. World Health Organisation, *The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2009 (including the 16th WHO Model List of Essential Medicines and the 2nd WHO Model List of Essential Medicines for Children)*. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44287/WHO_TRS_958_eng.pdf, 2009.
11. Krause, J. and J. Breitzkreutz, *Improving Drug Delivery in Paediatric Medicine*. Pharmaceutical Medicine, 2008. **22**(1): p. 41-50.
12. Schirm, E., et al., *Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community*. Acta Paediatrica, 2003. **92**(12): p. 1486-1489.
13. Klingmann, V., et al., *Acceptability of multiple coated mini-tablets in comparison to syrup in infants and toddlers: a randomised controlled study*. Archives of Disease in Childhood, 2023. **108**(9): p. 730-735.
14. Corny, J., et al., *Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2015. **20**(4): p. 316-28.
15. Knopf, H., et al., *Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany*. BMC Public Health, 2013. **13**: p. 631.
16. Nunn, T. and J. Williams, *Formulation of medicines for children*. Br J Clin Pharmacol, 2005. **59**(6): p. 674-6.
17. Kearns, G.L., et al., *Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children*. N Engl J Med, 2003. **349**(12): p. 1157-67.

18. European Medicines Agency, *ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population - Scientific guideline*. EMA/CPMP/ICH/2711/99. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-scientific-guideline>, 2001.
19. Kölch, M., et al., *Aufklärung und Einwilligung bei Kindern und Jugendlichen*, in *Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes-und Jugendalters*. 2019, Springer. p. 1-11.
20. Steinbrook, R., et al., *Testing medications in children*. N Engl J Med, 2003. **348**(8): p. 763-4; author reply 763-4.
21. Naka, F., et al., *Clinical trials: Kids are not just little people*. Clin Dermatol, 2017. **35**(6): p. 583-593.
22. European Commission, *Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives – Final report (redacted version)*. Publications Office, 2018.
23. Field, M.J., et al., *The necessity and challenges of clinical research involving children, in Ethical conduct of clinical research involving children*. 2004, National Academies Press (US).
24. European Medicines Agency, *Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance)*. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/eng>, 2006.
25. Münch, J., et al., *Validating a composite endpoint for acceptability evaluation of oral drug formulations in the pediatric population: a randomized, open-label, single dose, cross-over study*. Front Pharmacol, 2024. **15**: p. 1436554.
26. Yin, H.S., et al., *Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2010. **164**(2): p. 181-6.
27. Spomer, N., et al., *Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study*. Arch Dis Child, 2012. **97**(3): p. 283-286.
28. Klingmann, V., et al., *Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children*. J Pediatr, 2013. **163**(6): p. 1728-1732.e1.
29. European Medicines Agency, *10-year Report to the European Commission: General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation*. Available from: https://health.ec.europa.eu/document/download/d1dccf60-296e-4bb1-bf4c-f947bf055c68_en, 2016.
30. European Medicines Agency, *European Medicines Agency and European Commission action plan on paediatrics [Progress Report of the European Medicines Agency and European Commission]*. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-medicines-agency-and-european-commission-dg-health-and-food-safety-action-plan-paediatrics_en.pdf, 2020.
31. Stegemann, S., et al., *Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy*. International Journal of Pharmaceutics, 2012. **430**(1-2): p. 197-206.
32. Thabet, Y., et al., *Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics*. J Clin Pharmacol, 2018. **58 Suppl 10**: p. S26-S35.
33. Hoppu, K., *Paediatric clinical pharmacology—at the beginning of a new era*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2008. **64**(2): p. 201-205.
34. Klingmann, V., et al., *Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates - A Randomized Controlled Trial*. J Pediatr, 2015. **167**(4): p. 893-896 e2.

35. Klingmann, V., et al., *Acceptability of multiple uncoated minitables in infants and toddlers: A randomized controlled trial*. J. Pediatr., 2018.
36. Thomson, S.A., et al., *Minitables: new modality to deliver medicines to preschool-aged children*. Pediatrics, 2009. **123**(2): p. e235-8.
37. Mistry, P., et al., *Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review*. J Pharm Pharmacol, 2017. **69**(4): p. 361-376.
38. Klingmann, V., et al., *Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates - A Randomized Controlled Trial*. J Pediatr, 2015.
39. Klingmann, V., et al., *Acceptability of mini-tablets in young children: Results from three prospective cross-over studies*. AAPS PharmSciTech, 2017. **18**(2): p. 263-266.
40. Venables, R., et al., *Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population*. International Journal of Pharmaceutics, 2015. **480**(1): p. 55-62.
41. Münch, J., et al., *Evaluating the Acceptability, Swallowability, and Palatability of Film-Coated Mini-Tablet Formulation in Young Children: Results from an Open-Label, Single-Dose, Cross-Over Study*. Pharmaceutics, 2023. **15**(6): p. 1729.
42. Davies, E.H., et al., *Medicines for Children: A Matter of Taste*. The Journal of Pediatrics, 2008. **153**(5): p. 599-604.e2.
43. Smith, C.J., et al., *A prospective study to assess the palatability of analgesic medicines in children*. J Adv Nurs, 2013. **69**(3): p. 655-63.
44. Hautala, J., et al., *Atomic layer deposition—A novel method for the ultrathin coating of minitables*. International Journal of Pharmaceutics, 2017. **531**(1): p. 47-58.
45. Zhang, D., et al., *The Development of Minitables for a Pediatric Dosage Form for a Combination Therapy*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020. **109**(12): p. 3590-3597.
46. Kluk, A., et al., *Can preschool-aged children swallow several minitables at a time? Results from a clinical pilot study*. International Journal of Pharmaceutics, 2015. **485**(1): p. 1-6.
47. Sirajo, M., et al., *Influence of Tablet Shape, Size and Colour on Patients Acceptability*. Sokoto Journal of Medical Laboratory Science, 2017. **2**: p. 192-197.
48. Vallet, T., et al., *Acceptability in the older population: the importance of an appropriate tablet size*. Pharmaceutics, 2020. **12**(8): p. 746.
49. Liu, F., et al., *Formulation factors affecting acceptability of oral medicines in children*. International Journal of Pharmaceutics, 2015. **492**(1): p. 341-343.
50. Hummler, H., et al., *Impact of Tablet Size and Shape on the Swallowability in Older Adults*. Pharmaceutics, 2023. **15**(4).
51. Münch, J., et al., *Acceptability of small-sized oblong tablets in comparison to syrup and mini-tablets in infants and toddlers: A randomized controlled trial*. Eur. J. Pharm. Biopharm., 2021. **166**: p. 126-134.
52. Wargenau, M., et al., *Questionnaire Study to Investigate the Preferences of Children, Parents, and Healthcare Professionals for Different Formulations of Oral Medicinal Products*. Pharmaceutics, 2024. **16**(4).
53. Münch, J., et al., *Acceptability, Swallowability, Palatability, and Safety of Multiple Film-Coated Mini-Tablets in Children Aged ≥ 2 -<7 Years: Results of an Open-Label Randomised Study*. Pharmaceutics, 2023. **15**(2): p. 701.
54. Wargenau, M., et al., *A Composite Endpoint for Acceptability Evaluation of Oral Drug Formulations in the Pediatric Population*. Ther Innov Regul Sci, 2022. **56**(6): p. 903-909.
55. Klingmann, V., et al., *Acceptability of an orodispersible film compared to syrup in neonates and infants: A randomized controlled trial*. Eur J Pharm Biopharm, 2020. **151**: p. 239-245.
56. European Medicines Agency, *Letter of support for a Composite endpoint method for acceptability evaluation of oral drug formulations in the paediatric population*.

Available from: <https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/letter-support-composite-endpoint-method-acceptability-evaluation-oral-drug-formula-en.pdf>, 2023.

57. Yamamoto, S., et al., *How do tablet properties influence swallowing behaviours?* J Pharm Pharmacol, 2014. **66**(1): p. 32-9.
58. Prosiegel, M., *Grundlagen der Schluckanatomie und –physiologie*, in *Dysphagie: Diagnostik und Therapie von Dysphagien bei Erwachsenen*, S. Weber, T. Braun, and M. Prosiegel, Editors. 2024, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 5-63.
59. van den Boom, M., *Dysphagie*, in *Außerklinische Beatmung : Basisqualifikation für die Pflege heimbeatmeter Menschen*, H. Lang, Editor. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 227-238.
60. Cantemir, S. and A. Laubert, *Der physiologische und der pathologische Schluckvorgang*. HNO, 2017. **65**(3): p. 261-270.
61. Muhle, P., et al., *Schluckstörungen im Alter*. Der Nervenarzt, 2015. **86**(4): p. 440-451.
62. Jungheim, M., et al., *Schlucken und Schluckstörungen im Alter*. HNO, 2014. **62**(9): p. 644-651.
63. Stevens, J.C., et al., *Taste sensitivity and aging: high incidence of decline revealed by repeated threshold measures*. Chemical senses, 1995. **20**(4): p. 451-459.
64. Murphy, C., et al., *Prevalence of olfactory impairment in older adults*. Jama, 2002. **288**(18): p. 2307-2312.
65. Takahashi, K., *Xerostomia and dysphagia*. Clin Calcium, 2012. **22**(1): p. 59-65.
66. Ouanounou, A., *Xerostomia in the Geriatric Patient: Causes, Oral Manifestations, and Treatment*. Compend Contin Educ Dent, 2016. **37**(5): p. 306-311;quiz312.
67. Schwemmler, C., et al., *Medication-induced dysphagia: A review*. Hno, 2015. **63**(7): p. 504-10.
68. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. Age Ageing, 2010. **39**(4): p. 412-23.
69. Robbins, J., et al., *Age-Related Differences in Pressures Generated During Isometric Presses and Swallows by Healthy Adults*. Dysphagia, 2016. **31**(1): p. 90-6.
70. Shigeta, Y., et al., *Gender-and age-based differences in computerized tomographic measurements of the oropharynx*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2008. **106**(4): p. 563-570.
71. Logemann, J.A., et al., *Temporal and biomechanical characteristics of oropharyngeal swallow in younger and older men*. Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 2000. **43**(5): p. 1264-1274.
72. Nishikubo, K., et al., *Quantitative evaluation of age-related alteration of swallowing function: videofluoroscopic and manometric studies*. Auris Nasus Larynx, 2015. **42**(2): p. 134-138.
73. Mortelliti, A.J., et al., *Ultrastructural changes with age in the human superior laryngeal nerve*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990. **116**(9): p. 1062-9.
74. Robbins, J.A. *Normal swallowing and aging*. in *Seminars in neurology*. 1996. © 1996 by Thieme Medical Publishers, Inc.
75. Shaw, D., et al., *Influence of normal aging on oral-pharyngeal and upper esophageal sphincter function during swallowing*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 1995. **268**(3): p. G389-G396.
76. Dejaeger, E., et al., *Manofluorographic analysis of swallowing in the elderly*. Dysphagia, 1994. **9**(3): p. 156-161.
77. Robbins, J., et al., *Oropharyngeal swallowing in normal adults of different ages*. Gastroenterology, 1992. **103**(3): p. 823-829.
78. Kim, Y., et al., *Effect of Age, Gender, and Consistency in Normal Swallowing*. Journal of speech-language & hearing disorders, 2021. **30**(2): p. 69-75.

79. Schultheiss, C., et al., *Effect of body position on coordination of breathing and swallowing*. Hno, 2015. **63**(6): p. 439-46.
80. Alves, L.M.T., et al., *Gender effect on the clinical measurement of swallowing*. Arquivos de gastroenterologia, 2007. **44**: p. 227-229.
81. Dantas, R.O., et al., *Effect of gender on swallow event duration assessed by videofluoroscopy*. Dysphagia, 2009. **24**(3): p. 280-4.
82. Nabieh, A.A., et al., *Gender Differences in Normal Swallow*. Egyptian Journal of Neck Surgery and Otorhinolaryngology, 2018. **4**(2): p. 1-7.
83. Reimers-Neils, L., et al., *Viscosity effects on EMG activity in normal swallow*. Dysphagia, 1994. **9**(2): p. 101-6.
84. Ruark, J.L., et al., *Bolus consistency and swallowing in children and adults*. Dysphagia, 2002. **17**(1): p. 24-33.
85. Dziewas, R., *Neurogene Dysphagie, S1-Leitlinie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2020.
86. Langmore, S.E., *History of Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing for Evaluation and Management of Pharyngeal Dysphagia: Changes over the Years*. Dysphagia, 2017. **32**(1): p. 27-38.
87. Werther, S., *Schluckdiagnostik*, in *Flexible Bronchoskopie für Einsteiger: Grundlagen, Techniken, Befundung, Atlas*, R. Karpf-Wissel and J. Wälscher, Editors. 2024, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 77-83.
88. Kahrilas, P.J., et al., *Impaired deglutitive airway protection: a videofluoroscopic analysis of severity and mechanism*. Gastroenterology, 1997. **113**(5): p. 1457-64.
89. Rofes, L., et al., *Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia in the frail elderly*. Neurogastroenterol Motil, 2010. **22**(8): p. 851-8, e230.
90. Vilardell, N., et al., *Videofluoroscopic assessment of the pathophysiology of chronic poststroke oropharyngeal dysphagia*. Neurogastroenterol Motil, 2017. **29**(10): p. 1-8.
91. Adam, J., Seidl, R. *Pilotstudie zur Langzeitmessung des Schluckens: im Trachealkanülenmanagement bei neurologischen Patienten*. in *Forum Logopädie*. 2020.
92. Schultheiss, C., Seidl, R., *Neue Möglichkeiten in der Dysphagietherapie mit Rehalngest - Messinstrument für die logopädische Praxis ermöglicht Langzeitschluckmessung und Biofeedback*. 2019.
93. Hübl, N., et al., *Effect of feeding in elevated side-lying and paced bottle feeding on swallow-breathe coordination in healthy preterm infants – First results*. Early Human Development, 2025. **201**: p. 106184.
94. Nahrstaedt, H., et al., *Swallow Detection Algorithm Based on Bioimpedance and EMG Measurements*. IFAC Proceedings Volumes, 2012. **45**(18): p. 91-96.
95. Schultheiss, C., et al., *Automated detection and evaluation of swallowing using a combined EMG/bioimpedance measurement system*. ScientificWorldJournal, 2014. **2014**: p. 405471.
96. Hübl, N., et al., *Differences in the swallowing process of newborns and healthy preterm infants: first results with a non-invasive bioimpedance and electromyography measurement system*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2024. **281**(2): p. 843-854.
97. Schultheiss, C., et al., *Evaluation of an EMG bioimpedance measurement system for recording and analysing the pharyngeal phase of swallowing*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013. **270**(7): p. 2149-56.
98. Riebold, B., Seidl, R., *Electromyography- and Bioimpedance-Based Detection of Swallow Onset for the Control of Dysphagia Treatment*. Sensors (Basel), 2024. **24**(20).
99. Bera, T.K., *Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: A Review*. J Med Eng, 2014. **2014**: p. 381251.
100. Ternes, L., et al., *Validation of Swallow Identification and Breathing-Swallowing-Visualization in the Rehalngest® (Hasomed)*. 2022.

101. Jakobsen, D., et al., *Treatment of Dysphagia with Biofeedback and Functional Electrical Stimulation in a Patient with Wallenberg Syndrome: A Prospective Case Report*. Case Rep Neurol, 2021. **13**(3): p. 789-796.
102. Spittel, S., et al., *Investigation of the intake process of different tablets by assessment of swallowability and palatability as well as measurement of deglutition parameters by electromyography and bioimpedance analysis*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2026. **226**: p. 115129.
103. Deschenes, M.R., *Effects of aging on muscle fibre type and size*. Sports Med, 2004. **34**(12): p. 809-24.
104. Meltzer, E.O., M.J. Welch, and N.K. Ostrom, *Pill swallowing ability and training in children 6 to 11 years of age*. Clin Pediatr (Phila), 2006. **45**(8): p. 725-33.

6 Anhang

6.1 Aufklärungen

Teilnehmerinformation Jugendliche 12-15 Jahre

**Pilotprojekt - Entwicklung einer standardisierten Methode zur Untersuchung der
Akzeptanz und Schluckbarkeit von festen oralen Arzneimitteln anhand von
Standardtabletten in Patient*innen im Alter ≥ 12 Jahre**

Sponsor / durchführende Einrichtung:

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prüfärztin:

Dr. Viviane Klingmann
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Telefon 0049 211-81 07906
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Einleitung

Wir laden Dich dazu ein, an einer durch die Kinderklinik der Universität Düsseldorf durchgeführten Studie teilzunehmen. Bevor Du Dich als Proband*in zur Studienteilnahme entscheidest, ist es wichtig verstanden zu haben, warum diese Studie durchgeführt wird und was sie beinhalten wird. Bitte nimm Dir deshalb Zeit, um diese Informationen zu lesen. Stell dem Studienteam gerne alle aufkommenden Fragen.

Was ist das Ziel dieser Studie?

Vielen Patient*innen, ob jugendlich oder erwachsen, fällt es schwer Medikamente einzunehmen. Mit dieser Studie werden wir Informationen darüber sammeln, wie leicht oder schwer es Patient*innen (≥ 12 Jahre) fällt, ihre Tabletten einzunehmen und Gründe dafür finden, warum manche Tabletten besser akzeptiert werden als andere.

Ablauf der Untersuchung

Wenn Du in eine Teilnahme an dieser Untersuchung nach ausführlicher Aufklärung eingewilligt hast, wirst Du an insgesamt 7 Schluckversuchen innerhalb von max. 30 Minuten teilnehmen. Die Untersuchung erfolgt in entspannt sitzender Position an einem Tisch. Zunächst werden an Deinem Hals vier Klebeelektroden positioniert, damit die Schluckbewegungen mit dem Gerät Rehalngest® aufgezeichnet werden können. Diese Elektroden sind nicht schmerzhaft und verursachen keine Risiken für den Körper. Die aufgezeichneten Daten verbleiben am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) und werden nicht dem Hersteller des Geräts

Rehalngest® zur Verfügung gestellt. Als erstes wird ein individuelles Schluckprofil erstellt, dafür sollst Du fünf Mal den eigenen Speichel schlucken. Im Anschluss sollst Du fünf Schlucke Wasser trinken. Danach werden drei kleine Stücke Brot gegessen. Daraufhin erfolgt die Einnahme der Studienmedikationen. Hierbei handelt es sich um wirkstofffreie Tabletten (Plazebos). Insgesamt sollst Du vier verschiedene Tablettengrößen und -formen mit Wasser schlucken. Die Reihenfolge wird per Zufallsprinzip bestimmt. Zwischen den einzelnen Schluckversuchen liegen ca. 5 Minuten. Der Mund wird regelmäßig auf Überreste der Tabletten untersucht. Die ganze Untersuchung wird videodokumentiert. Hierfür wird eine Videokamera auf dem Tisch vor Dir positioniert. Dein Kopf und Dein Oberkörper werden auf dem Video zu sehen sein, somit bist Du darauf re-identifizierbar. Die Videoaufzeichnung ist erforderlich, da hieraus zusätzliche Informationen zur Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit der verschiedenen Tabletten gewonnen werden können. Das Video wird auf einem Server des UKDs gesichert gespeichert und von einem Experten (unabhängiger Mitarbeiter des UKDs) ausgewertet. Im Anschluss wird das Video unverzüglich gelöscht. Das Video wird zu keinem Zeitpunkt außerhalb des UKDs zur Verfügung stehen. Zusätzlich wird Dir ein Fragebogen ausgehändigt, auf dem Du auf einer Skala angeben kannst, wie „gut“ oder „schlecht“ die Tabletten einzunehmen sind. Zur abschließenden Beurteilung werden die Daten aus dem Fragebogen, aus den Elektroden und aus den Videos an der Universitätsklinik Düsseldorf ausgewertet werden.

Ist die Teilnahme verpflichtend?

Nein. Es steht Dir frei an der Studie teilzunehmen oder nicht. Die Entscheidung nicht an der Studie teilzunehmen, wird keinen Einfluss auf die Qualität der Patientenbehandlung haben.

Was wird passieren, wenn du teilnimmst?

Nur wenn Du mit den Studiendetails einverstanden bist, werden wir Dich bitten eine Zustimmungserklärung auszufüllen, mit der Du uns bestätigst, dass Du mit der Studienteilnahme einverstanden bist. Wenn dies erfolgt ist, freuen wir uns sehr auf Deine Teilnahme. Ein Mitglied des Studienteams wird während der gesamten Zeit für Dich zur Verfügung stehen.

Nachdem die Zustimmungserklärung unterschrieben ist, beginnen wir mit der Studiendurchführung.

Die folgenden Daten werden gesammelt:

- Allgemeine Informationen über Dich, wie zum Beispiel Geschlecht, Alter, usw. und Informationen zu Deiner Gesundheit wie zum Beispiel Krankheiten, Behandlungen, Häufigkeit der Medikamenteneinnahmen, usw.
- Während des Schluckens der Placebotabletten sammeln wir Informationen wie Du die Tabletten schluckst, wie du darauf reagierst, ob Du die gesamte Tablette eingenommen hast oder nur einen Teil davon, wie lang die Tabletteneinnahme gedauert hat und wie viel Wasser Du dabei getrunken hast.
- Außerdem bitten wir Dich einen kurzen Fragebogen auszufüllen, wie Du die Tabletteneinnahme subjektiv erlebt hast.

Sobald die Beobachtungen abgeschlossen sind, werden die Daten elektronisch in einer Form, die keine Rückschlüsse auf deine Identität zulässt (pseudonymisiert) zu M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics in Düsseldorf überstellt.

Die Informationen, welche in dieser Studie erhoben wurden, werden von M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG analysiert und ausgewertet. Dies ermöglicht eine Beurteilung, welche Tablettengrößen und -formen akzeptabel und schluckbar sind.

Welchen Vorteil hast Du durch die Teilnahme an der Studie?

Du hast keinen Vorteil durch die Teilnahme an der Studie. Du ermöglichst uns allerdings, Daten zur Tabletteneinnahme zu sammeln, und dadurch die Tabletten zu verbessern, damit die Akzeptanz bei Jugendlichen und Erwachsenen steigt.

Was sind die Möglichen Nachteile und Risiken durch eine Teilnahme an der Studie?

In einem persönlichen Gespräch wirst Du über die Vorteile und möglichen Risiken sowie den genauen Ablauf der Untersuchung ausführlich aufgeklärt. Du selbst hast keine Vorteile von der Teilnahme an dieser Untersuchung, da ja kein Wirkstoff in den Darreichungsformen enthalten ist, aber dafür birgt diese Untersuchung auch nur minimale Risiken und bedeutet nur eine ganz geringe Belastung für Dich. Aber Du hilfst damit, dass wir in Zukunft besser wissen, welche Tablettenformen und -größen zuverlässig und akzeptabel sind. Von den Elektroden am Hals geht keine Gefahr aus.

Dennoch ist es möglich, dass es in sehr seltenen Fällen zu Komplikationen kommen kann. Zu den möglichen sehr seltenen Komplikationen zählt, dass Du Dich verschlucken und dabei sogar Atemnot entwickeln könntest, oder dass es zu einer allergischen Reaktion auf einen der Zucker-Inhaltsstoffe, wie sie auch in Nahrungsmitteln enthalten sind, kommen könnte. Allergische Reaktionen auf Zuckerstoffe sind extrem selten. Die Untersucher sind aber auf diese Möglichkeiten vorbereitet und können schnell helfen. Außerdem findet die Untersuchung in der Universitätsklinik Düsseldorf statt, sodass im Notfall auch sofort spezielle ärztliche Hilfe sichergestellt werden kann. Für alle Fälle wird für Dich in dieser Untersuchung eine Probandenversicherung bei der Newline Group (Schanzenstraße 28a, 51063 Köln, Nr. des Versicherungsscheins NEV052993) in Höhe von 500.000.00€ pro Proband*in abgeschlossen, die mögliche Kosten von erforderlichen Behandlungen solcher sehr seltenen Notfälle abdeckt. Du erhältst ein Exemplar der Versicherungsbestätigung einschließlich der Versicherungsbedingungen.

Widerruf der Teilnahme

Selbst nach Einwilligung und Beginn der Studie, kannst Du jederzeit die Teilnahme oder Fortführung der Studie widerrufen und auf Wunsch alle bis dahin erhobenen Daten löschen lassen. Es entstehen Dir keine Nachteile oder Einschränkungen der Qualität der Behandlung.

Vertraulichkeit

Die Daten werden in einer Computerdatenbank gespeichert und streng vertraulich behandelt. Name, Vorname, Geburtsdatum und Adresse der Proband*innen werden nicht auf dem Fragebogen eingetragen.

Die Ergebnisse der Studie werden auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert und in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht. Die Patientenidentität wird hierbei allerdings nie preisgegeben.

Zustimmungserklärung

Teilnahme an

Pilotprojekt - Entwicklung einer standardisierten Methode zur Untersuchung der Akzeptanz und Schluckbarkeit von festen oralen Arzneimitteln anhand von Standardtabletten in Patient*innen im Alter ≥ 12 Jahre

Name des Probanden:

Geburtsdatum des Probanden:

Nach umfassender Information über die Untersuchung stimme ich einer Studienteilnahme zu. Diese Entscheidung habe ich freiwillig getroffen. Jederzeit kann ich die Studie abbrechen. Dies ist auch möglich, wenn ich bereits auf dieser Zustimmungserklärung unterschrieben habe. Ich erhalte eine Kopie der unterschriebenen Erklärung.

Für Rückfragen steht die Untersuchungsleiterin, Frau Dr. Viviane Klingmann, jederzeit zur Verfügung.

Vor- und Nachnahme der Probandin/des Probanden in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift der Probandin/des Probanden

Der/die Proband*in wurde von mir im Rahmen eines Gesprächs über das Ziel und den Ablauf der klinischen Prüfung, sowie über die Risiken aufgeklärt. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Zustimmungserklärung habe ich dem/der Proband*in ausgehändigt.

Ort, Datum

Unterschrift des aufklärenden Untersuchers

Ansprechpartner:

Dr. med. Viviane Klingmann
Universitätsklinik Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 81 07906
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Teilnehmerinformation

Jugendliche 16-17 Jahre

Pilotprojekt - Entwicklung einer standardisierten Methode zur Untersuchung der Akzeptanz und Schluckbarkeit von festen oralen Arzneimitteln anhand von Standardtabletten in Patient*innen im Alter ≥ 12 Jahre

Sponsor / durchführende Einrichtung:

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prüfärztin:

Dr. Viviane Klingmann
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Telefon 0049 211-81 07906
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Einleitung

Was ist das Ziel dieser Studie?

Vielen Patient*innen, ob jugendlich oder erwachsen, fällt es schwer Medikamente einzunehmen. Mit dieser Studie werden wir Informationen darüber sammeln, wie leicht oder schwer es Patient*innen (≥ 12 Jahre) fällt, ihre Tabletten einzunehmen und Gründe dafür finden, warum manche Tabletten besser akzeptiert werden als andere.

Ablauf der Untersuchung

Wenn Du in eine Teilnahme an dieser Untersuchung nach ausführlicher Aufklärung eingewilligt hast, wirst Du an insgesamt 7 Schluckversuchen innerhalb von max. 30 Minuten teilnehmen. Die Untersuchung erfolgt in entspannt sitzender Position an einem Tisch. Zunächst werden an Deinem Hals vier Klebeelektroden positioniert, damit die Schluckbewegungen mit dem Gerät Rehalngest® aufgezeichnet werden können. Diese Elektroden sind nicht schmerzhaft und verursachen keine Risiken für den Körper. Die aufgezeichneten Daten verbleiben am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) und werden nicht dem Hersteller des Geräts Rehalngest® zur Verfügung gestellt. Als erstes wird ein individuelles Schluckprofil erstellt, dafür sollst Du fünf Mal den eigenen Speichel schlucken. Im Anschluss sollst Du fünf Schlucke Wasser trinken. Danach

werden drei kleine Stücke Brot gegessen. Daraufhin erfolgt die Einnahme der Studienmedikationen. Hierbei handelt es sich um wirkstofffreie Tabletten (Plazebos). Insgesamt sollst Du vier verschiedene Tablettengrößen und -formen mit Wasser schlucken. Die Reihenfolge wird per Zufallsprinzip bestimmt. Zwischen den einzelnen Schluckversuchen liegen ca. 5 Minuten. Der Mund wird regelmäßig auf Überreste der Tabletten untersucht. Die ganze Untersuchung wird videodokumentiert. Hierfür wird eine Videokamera auf dem Tisch vor Dir positioniert. Dein Kopf und Dein Oberkörper werden auf dem Video zu sehen sein, somit bist Du darauf re-identifizierbar. Die Videoaufzeichnung ist erforderlich, da hieraus zusätzliche Informationen zur Schluckbarkeit und Schmachthaftigkeit der verschiedenen Tabletten gewonnen werden können. Das Video wird auf einem Server des UKDs gesichert gespeichert und von einem Experten (unabhängiger Mitarbeiter des UKDs) ausgewertet. Im Anschluss wird das Video unverzüglich gelöscht. Das Video wird zu keinem Zeitpunkt außerhalb des UKDs zur Verfügung stehen. Zusätzlich wird Dir ein Fragebogen ausgehändigt, auf dem Du auf einer Skala angeben kannst, wie „gut“ oder „schlecht“ die Tabletten einzunehmen sind. Zur abschließenden Beurteilung werden die Daten aus dem Fragebogen, aus den Elektroden und aus den Videos an der Universitätsklinik Düsseldorf ausgewertet werden.

Ist die Teilnahme verpflichtend?

Nein. Es steht Dir frei an der Studie teilzunehmen oder nicht. Die Entscheidung nicht an der Studie teilzunehmen, wird keinen Einfluss auf die Qualität der Patientenbehandlung haben.

Was wird passieren, wenn Du teilnimmst?

Nur wenn Du mit den Studiendetails einverstanden bist, werden wir Dich bitten eine Einverständniserklärung auszufüllen, mit der Du uns bestätigst, dass Du mit der Studienteilnahme einverstanden bist. Wenn dies erfolgt ist, freuen wir uns sehr auf Deine Teilnahme. Ein Mitglied des Studienteams wird während der gesamten Zeit für Dich zur Verfügung stehen.

Nachdem die Einverständniserklärung unterschrieben ist, beginnen wir mit der Studiendurchführung.

Die folgenden Daten werden gesammelt:

- Allgemeine Informationen über Dich, wie zum Beispiel Geschlecht, Alter, usw. und Informationen zu Deiner Gesundheit wie zum Beispiel Krankheiten, Behandlungen, Häufigkeit der Medikamenteneinnahmen, usw.
- Während des Schluckens der Placebotabletten sammeln wir Informationen wie Du die Tabletten schluckst, wie du darauf reagierst, ob Du die gesamte Tablette eingenommen hast oder nur einen Teil davon, wie lang die Tabletteneinnahme gedauert hat und wie viel Wasser du dabei getrunken hast.
- Außerdem bitten wir dich einen kurzen Fragebogen auszufüllen, wie Du die Tabletteneinnahme subjektiv erlebt hast.

Sobald die Beobachtungen abgeschlossen sind, werden die Daten elektronisch in einer Form, die keine Rückschlüsse auf deine Identität zulässt (pseudonymisiert) zu M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics in Düsseldorf überstellt.

Die Informationen, welche in dieser Studie erhoben wurden, werden von M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG analysiert und ausgewertet. Dies ermöglicht eine Beurteilung, welche Tablettengrößen und -formen akzeptabel und schluckbar sind.

Welchen Vorteil hast Du durch die Teilnahme an der Studie?

Du hast keinen Vorteil durch die Teilnahme an der Studie. Du ermöglichst uns allerdings, Daten zur Tabletteneinnahme zu sammeln, und dadurch die Tabletten zu verbessern, damit die Akzeptanz bei Jugendlichen und Erwachsenen steigt.

Was sind die Möglichen Nachteile und Risiken durch eine Teilnahme an der Studie?

In einem persönlichen Gespräch wirst Du über die Vorteile und möglichen Risiken sowie den genauen Ablauf der Untersuchung ausführlich aufgeklärt. Du selbst hast keine Vorteile von der Teilnahme an dieser Untersuchung, da ja kein Wirkstoff in den Darreichungsformen enthalten ist, aber dafür birgt diese Untersuchung auch nur minimale Risiken und bedeutet nur eine ganz geringe Belastung für Dich. Aber Du hilfst damit, dass wir in Zukunft besser wissen, welche Tablettenformen und -größen zuverlässig und akzeptabel sind. Von den Elektroden am Hals geht keine Gefahr aus. Dennoch ist es möglich, dass es in sehr seltenen Fällen zu Komplikationen kommen kann. Zu den möglichen sehr seltenen Komplikationen zählt, dass Du Dich verschlucken, und dabei sogar Atemnot entwickeln könntest, oder dass es zu einer allergischen Reaktion auf einen der Zucker-Inhaltsstoffe, wie sie auch in Nahrungsmitteln enthalten sind, kommen könnte. Allergische Reaktionen auf Zuckerstoffe sind extrem selten. Die Untersucher sind aber auf diese Möglichkeiten vorbereitet und können schnell helfen. Außerdem findet die Untersuchung in der Universitätsklinik Düsseldorf statt, sodass im Notfall auch sofort spezielle ärztliche Hilfe sichergestellt werden kann. Für alle Fälle wird für Dich in dieser Untersuchung eine Probandenversicherung bei der Newline Group (Schanzenstraße 28a, 51063 Köln, Nr. des Versicherungsscheins NEV052993) in Höhe von 500.000,00€ pro Proband*in abgeschlossen, die mögliche Kosten von erforderlichen Behandlungen solcher sehr seltenen Notfälle abdeckt. Du erhältst ein Exemplar der Versicherungsbestätigung einschließlich der Versicherungsbedingungen.

Widerruf der Teilnahme

Selbst nach Einwilligung und Beginn der Studie, kannst Du jederzeit die Teilnahme oder Fortführung der Studie widerrufen und auf Wunsch alle bis dahin erhobenen Daten löschen lassen. Es entstehen Dir keine Nachteile oder Einschränkungen der Qualität der Behandlung.

Vertraulichkeit

Die Daten werden in einer Computerdatenbank gespeichert und streng vertraulich behandelt. Name, Vorname, Geburtsdatum und Adresse der Proband*innen werden nicht auf dem Fragebogen eingetragen.

Die Ergebnisse der Studie werden auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert und in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht. Die Patientenidentität wird hierbei allerdings nie preisgegeben.

Informationen zum Datenschutz:

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Dir erhoben und im Prüfzentrum in dessen persönlicher Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Rechtsgrundlage für die Verarbeitung ist Deine freiwillige und ausdrückliche

Einwilligung im Sinne des Art. 6 Abs. 1 S.1 lit. a, 9 Abs. 2 lit. a DSGVO. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und weitergegeben.

Bei der Pseudonymisierung werden keine Namen oder Initialen verwendet, sondern durch einen Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres, ersetzt, um die Feststellung Deiner Identität auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Dieser „Schlüssel“ (Verbindung zwischen dem Namen bzw. den Identifikationsmerkmalen und dem Code) wird getrennt von den übrigen Befunden oder Informationen aufbewahrt. Zugang zu dem Schlüssel hat ausschließlich die verantwortliche Prüfärztin, Dr. Viviane Klingmann. Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten.

Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Deiner Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Sobald es nach dem Forschungszweck möglich ist, werden die personenbezogenen Daten anonymisiert, d.h. in der Weise verändert, dass eine Identifizierung Deiner Person nicht mehr oder nur mit unverhältnismäßig großem Aufwand möglich sein wird.

Die während der klinischen Prüfung erhobenen Daten werden nach Abschluss der klinischen Prüfung 10 Jahre aufbewahrt.

Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser klinischen Prüfung und der Forschung über patientengerechte Darreichungsformen von Medikamenten verwendet.

Wir weisen darauf hin, dass bereits anonymisierte Daten/Proben/Aufnahmen und Daten, die in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind, nicht mehr auf Wunsch gelöscht/vernichtet werden können.

Die in Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form an M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics, Düsseldorf, weitergegeben. M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics unterliegt der europäischen DSGVO und beachtet diese. Die Weitergabe dient folgendem Zweck: Auswertung der während der Studie erhobenen Daten. Hierfür wurde ein Vertrag zwischen dem Universitätsklinikum Düsseldorf und der Firma M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics abgeschlossen.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Der Verantwortliche für die studienbedingte Verarbeitung personenbezogener Daten und die Überprüfung Ihrer codierten Daten ist die Prüfärztin Dr. Viviane Klingmann (siehe Kontaktdetails auf S. 1).

Du kannst als betroffene Person jederzeit die Dir durch die EU-DSGVO gewährten Rechte geltend machen:

- das Recht auf Auskunft, ob und welche Daten von Dir verarbeitet werden inkl. kostenfreie Kopie (Art. 15 EU-DSGVO),
- das Recht, die Berichtigung oder Vervollständigung der Dich betreffenden Daten zu verlangen (Art. 16 EU-DSGVO),
- das Recht auf Löschung der Dich betreffenden Daten nach Maßgabe des Art. 17 EU-DSGVO,
- das Recht, nach Maßgabe des Art. 18 EU-DSGVO eine Einschränkung der Verarbeitung der Daten zu verlangen,
- das Recht eine erteilte Einwilligung jederzeit zu widerrufen. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird dadurch nicht berührt (Art. 7 Abs. 3 EU-DSGVO),
- das Recht auf Widerspruch gegen eine künftige Verarbeitung der Dich betreffenden Daten nach Maßgabe des Art. 21 EU-DSGVO.

Bei Anliegen, Fragen oder Beschwerden zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen wende Dich bitte zunächst an die Prüfvärztin (Kontaktdaten siehe S.1).

Für weiterführende Fragen oder bei Problemen bzgl. des Datenschutzes kannst Du Dich an folgende Stellen wenden:

Datenschutzbeauftragte
 Universitätsklinikum Düsseldorf, A.ö.R.
 Moorenstraße.5
 40225 Düsseldorf
 datenschutz@med.uni-duesseldorf.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung hast Du das Recht, Dich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen
 Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf
 E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

Du kannst nach Absprache mit der Prüfvärztin die über Dich gesammelten Informationen einsehen und verlangen, dass Fehler korrigiert werden. Wenn Du zu irgendeinem Zeitpunkt aus der klinischen Prüfung ausscheidest, kann die Universitätsklinik Düsseldorf die bis zu diesem Zeitpunkt über Dich gesammelten Informationen weiterhin nutzen, wenn dies gesetzlich zulässig ist. Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnimmst Du bitte der Zustimmungserklärung, die im Anschluss an diese Teilnehmerinformation abgedruckt ist.

Zustimmungserklärung

Teilnahme an

Pilotprojekt - Entwicklung einer standardisierten Methode zur Untersuchung der Akzeptanz und Schluckbarkeit von festen oralen Arzneimitteln anhand von

Standardtabletten in Patient*innen im Alter $\geq$ 12 Jahre

Name des Probanden:

Geburtsdatum des Probanden:

Nach umfassender Information über die Untersuchung stimme ich zu, dass ich an der Studie teilnehme. Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung wurde ich informiert.

Die Entscheidung zur Teilnahme an der Untersuchung beruht auf Freiwilligkeit und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen oder Inkaufnahme von Nachteilen beendet werden. Dies gilt auch dann, wenn ich bereits die Unterschrift auf dieser Zustimmungserklärung geleistet habe. Ich erhalte eine Kopie des unterschriebenen Aufklärungs- und Zustimmungsschreibens. Für Rückfragen steht auch die Untersuchungsleiterin, Frau Dr. Viviane Klingmann, jederzeit zur Verfügung.

Die Qualität der Studiendurchführung überwachende Personen, Monitore und Auditoren, erhalten direkten Zugang zu den Original-Krankenakten des Studienteilnehmers, die unabhängige Ethikkommission und die Aufsichtsbehörden erhalten pseudonymisierten Zugang zu den Krankenakten des Probanden, um die Verfahren und/oder Daten der klinischen Studie zu überprüfen, ohne die Vertraulichkeit des Probanden zu verletzen, soweit dies nach den geltenden Gesetzen und Vorschriften zulässig ist. Der Proband erlaubt diesen Zugang durch Unterzeichnung dieser schriftlichen Zustimmungserklärung.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten von mir verarbeitet werden sollen. Die Verarbeitung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. a und Art. 9 Abs. 2 lit. a der Datenschutz-Grundverordnung folgende Einwilligungserklärung voraus:

Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme freiwillig zu, dass die in der klinischen Prüfung erhobenen Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit zu den in der Informationsschrift beschriebenen Zwecke in pseudonymisierter Form im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf aufgezeichnet, gespeichert, ausgewertet und auch in pseudonymisierter Form weiter gegeben werden können:

- a) an M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics, Düsseldorf, zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung der erhobenen Daten
- b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an die zuständige Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität

Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird mein Name ebenfalls nicht genannt. Die personenbezogenen Daten werden anonymisiert, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Auf dem von mir aufgezeichneten Video kann ich re-identifiziert werden. Nach Speicherung des Videos auf einem Server des UKDs und der Auswertung des Videos durch einen Mitarbeiter des UKDs, wird das Video unverzüglich gelöscht.

Mir ist bekannt, dass diese Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. Die Rechtmäßigkeit, der bis zum Widerruf erfolgten Datenverarbeitung wird davon nicht berührt. In diesem Fall kann ich entscheiden, dass die erhobenen Daten gelöscht werden sollen.

- 1) Ich willige ein, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen können, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
- 2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit meine Teilnahme an der klinischen Studie beenden kann und dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden die Daten unverzüglich gelöscht.
- 3) Ich willige ein, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Danach werden die personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Vor- und Nachnahme der Probandin/des Probanden in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift der Probandin/des Probanden

Der/die Proband*in wurde von mir im Rahmen eines Gesprächs über das Ziel und den Ablauf der klinischen Prüfung, sowie über die Risiken aufgeklärt. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Zustimmungserklärung, sowie der Versicherungsbestätigung und Allgemeinen Versicherungsbedingungen habe ich dem/der Proband*in ausgehändigt.

Ort, Datum

Unterschrift des aufklärenden Untersuchers

Ansprechpartner:

Dr. med. Viviane Klingmann
Universitätsklinik Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 81 07906
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Elterninformation

Pilotprojekt - Entwicklung einer standardisierten Methode zur Untersuchung der Akzeptanz und Schluckbarkeit von festen oralen Arzneimitteln anhand von Standardtabletten in Patient*innen im Alter ≥ 12 Jahre

Sponsor / durchführende Einrichtung:

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prüfärztin:

Dr. Viviane Klingmann
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Telefon 0049 211-81 07906
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Einleitung

Wir laden Ihr Kind dazu ein, an einer durch die Kinderklinik der Universität Düsseldorf durchgeführten Studie teilzunehmen. Bevor Sie sich für die Teilnahme ihres Kindes als Proband*in zur Studienteilnahme entscheiden, ist es wichtig verstanden zu haben, warum diese Studie durchgeführt wird und was sie beinhalten wird. Bitte nehmen sie sich deshalb Zeit, um diese Informationen zu lesen. Stellen Sie dem Studienteam gerne alle aufkommenden Fragen.

Was ist das Ziel dieser Studie?

Vielen Patient*innen, ob jugendlich oder erwachsen, fällt es schwer Medikamente einzunehmen. Mit dieser Studie werden wir Informationen darüber sammeln, wie leicht oder schwer es Patient*innen (≥ 12 Jahre) fällt, ihre Tabletten einzunehmen und Gründe dafür finden, warum manche Tabletten besser akzeptiert werden als andere.

Ablauf der Untersuchung

Wenn Ihr Kind und Sie als Erziehungsberechtigte*r in eine Teilnahme an dieser Untersuchung nach ausführlicher Aufklärung eingewilligt haben, wird Ihr Kind an insgesamt 7 Schluckversuchen innerhalb von max. 30 Minuten teilnehmen.

Die Untersuchung der Probanden*innen erfolgt in entspannt sitzender Position an einem Tisch. Zunächst werden am Hals Ihres Kindes vier Klebeelektroden positioniert, damit die Schluckbewegungen mit dem Gerät Rehalngest® aufgezeichnet werden können. Diese Elektroden sind nicht schmerzhaft und verursachen keine Risiken für den Körper. Die aufgezeichneten Daten

verbleiben am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) und werden nicht dem Hersteller des Geräts Rehalngest® zur Verfügung gestellt. Als erstes wird ein individuelles Schluckprofil erstellt, dafür soll Ihr Kind fünf Mal den eigenen Speichel schlucken. Im Anschluss soll Ihr Kind fünf Schlucke Wasser trinken. Danach werden drei kleine Stücke Brot gegessen. Daraufhin erfolgt die Einnahme der Studienmedikationen. Hierbei handelt es sich um wirkstofffreie Tabletten (Plazebos). Insgesamt soll Ihr Kind vier verschiedene Tablettengrößen und -formen mit Wasser schlucken. Die Reihenfolge wird per Zufallsprinzip bestimmt. Zwischen den einzelnen Schluckversuchen liegen ca. 5 Minuten. Der Mund wird regelmäßig auf Überreste der Tabletten untersucht. Die ganze Untersuchung wird videodokumentiert. Hierfür wird eine Videokamera auf dem Tisch vor Ihrem Kind positioniert. Kopf und Oberkörper werden auf dem Video zu sehen sein, somit ist Ihr Kind darauf re-identifizierbar. Die Videoaufzeichnung ist erforderlich, da hieraus zusätzliche Informationen zur Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit der verschiedenen Tabletten gewonnen werden können. Das Video wird auf einem Server des UKDs gesichert gespeichert und von einem Experten (unabhängiger Mitarbeiter des UKDs) ausgewertet. Im Anschluss wird das Video unverzüglich gelöscht. Zusätzlich wird Ihrem Kind ein Fragebogen ausgehändigt, auf dem Ihr Kind auf einer Skala angeben kann, wie „gut“ oder „schlecht“ die Tabletten einzunehmen sind. Zur abschließenden Beurteilung werden die Daten aus dem Fragebogen, den Elektroden und aus den Videos an der Universitätsklinik Düsseldorf ausgewertet.

Ist die Teilnahme verpflichtend?

Nein. Es steht Ihnen und Ihrem Kind frei an der Studie teilzunehmen oder nicht. Die Entscheidung nicht an der Studie teilzunehmen, wird keinen Einfluss auf die Qualität der Patientenbehandlung haben.

Was wird passieren, wenn mein Kind teilnimmt?

Nur wenn Sie und ihr Kind mit den Studiendetails einverstanden sind, werden wir Ihnen und Ihrem Kind eine Einwilligungserklärung aushändigen, welche Sie bitte ausfüllen. Diese Unterlagen bestätigen uns, dass Sie mit der Studienteilnahme einverstanden sind. Erst wenn die Einwilligungserklärung vollständig ausgefüllt ist, kann Ihr Kind an der Studie teilnehmen. Ein Mitglied des Studienteams wird während der gesamten Zeit anwesend sein. Auch Sie können selbstverständlich gerne während der Durchführung der Studie dabei sein, falls Sie dies wünschen. Nachdem die Einwilligungserklärung unterschrieben ist, beginnen wir mit der Studiendurchführung. Die folgenden Daten werden gesammelt:

- Allgemeine Informationen über den/die Proband*in, wie zum Beispiel Geschlecht, Alter, usw. und Gesundheitsdaten wie zum Beispiel Krankheiten, Behandlungen, Häufigkeit der Medikamenteneinnahmen, usw.
- Objektive Informationen über die Medikamenteneinnahme, wie die Reaktion des/der Proband*in, wenn der/die Probandin die Tablette einnimmt, ob der/die Proband*in die gesamte Tablette eingenommen hat oder nur einen Teil davon, wie lang die Tabletteneinnahme gedauert hat und wie viel Wasser zur Verabreichung verwendet wurden.
- Außerdem wird ein Fragebogen von den Proband*innen ausgefüllt, wie die Tabletteneinnahme subjektiv erlebt wurde.

Sobald die Beobachtungen abgeschlossen sind, werden die Daten elektronisch in einer Form, die keine Rückschlüsse auf die Identität der/des Proband*in zulässt (pseudonymisiert) zu M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics in Düsseldorf überstellt.

Die Informationen, welche in dieser Studie erhoben wurden, werden von M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG analysiert und ausgewertet. Dies ermöglicht eine Beurteilung, welche Tablettengrößen und -formen akzeptabel und schluckbar sind.

Welchen Vorteil hat mein Kind durch die Teilnahme an der Studie?

Sie und Ihr Kind haben keinen Vorteil durch die Teilnahme an der Studie. Sie ermöglichen uns allerdings, Daten zur Tabletteneinnahme zu sammeln, und dadurch die Tabletten zu verbessern, damit die Akzeptanz bei Jugendlichen und Erwachsenen steigt.

Was sind die Möglichen Nachteile und Risiken durch eine Teilnahme an der Studie?

In einem persönlichen Gespräch werden Sie über die Vorteile und möglichen Risiken sowie den genauen Ablauf der Untersuchung ausführlich aufgeklärt. Ihr Kind selbst hat keinen Vorteil von der Teilnahme an dieser Untersuchung, da ja kein Wirkstoff in den Darreichungsformen enthalten ist, aber dafür birgt diese Untersuchung auch nur minimale Risiken und bedeutet nur eine ganz geringe Belastung für Ihr Kind. Aber Sie helfen damit, dass wir in Zukunft besser wissen, welche Tablettenformen und -größen zuverlässig und akzeptabel sind. Von den Elektroden am Hals geht keine Gefahr aus.

Dennoch ist es möglich, dass es in sehr seltenen Fällen zu Komplikationen kommen kann. Zu den möglichen sehr seltenen Komplikationen zählt, dass sich Ihr Kind verschlucken und dabei sogar Atemnot entwickeln könnte, oder dass es zu einer allergischen Reaktion auf einen der Zucker-Inhaltsstoffe, wie sie auch in Nahrungsmitteln enthalten sind, kommen könnte. Allergische Reaktionen auf Zuckerstoffe sind extrem selten. Die Untersucher sind aber auf diese Möglichkeiten vorbereitet und können schnell helfen. Außerdem findet die Untersuchung in der Universitätsklinik Düsseldorf statt, sodass im Notfall auch sofort spezielle ärztliche Hilfe sichergestellt werden kann. Für alle Fälle wird für die Kinder in dieser Untersuchung eine Versicherung bei der Newline Group (Schanzenstraße 28a, 51063 Köln, Nr. des Versicherungsscheins NEV052993A) in Höhe von 500.000,00€ pro Proband*in abgeschlossen, die mögliche Kosten von erforderlichen Behandlungen solcher sehr seltenen Notfälle abdeckt. Sie erhalten ein Exemplar der Versicherungsbestätigung einschließlich der Versicherungsbedingungen.

Widerruf der Teilnahme

Selbst nach Einwilligung und Beginn der Studie, können Sie oder ihr Kind jederzeit die Teilnahme oder Fortführung der Studie widerrufen und auf Wunsch alle bis dahin erhobenen Daten löschen lassen. Es entstehen ihnen und ihrem Kind keine Nachteile oder Einschränkungen der Qualität der Behandlung.

Vertraulichkeit

Die Daten werden in einer Computerdatenbank gespeichert und streng vertraulich behandelt. Name, Vorname, Geburtsdatum und Adresse der Patient*innen werden nicht auf dem Fragebogen eingetragen.

Die Ergebnisse der Studie werden auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert und in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht. Die Patientenidentität wird hierbei allerdings nie preisgegeben.

Informationen zum Datenschutz:

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen Ihres Kindes erhoben und im Prüfzentrum in dessen persönlicher Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Rechtsgrundlage für die Verarbeitung ist Ihre freiwillige und ausdrückliche Einwilligung im Sinne des Art. 6 Abs. 1 S.1 lit. a, 9 Abs. 2 lit. a DSGVO. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und weitergegeben.

Bei der Pseudonymisierung werden keine Namen oder Initialen verwendet, sondern durch einen Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres, ersetzt, um die Feststellung der Identität Ihres Kindes auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Dieser „Schlüssel“ (Verbindung zwischen dem Namen bzw. den Identifikationsmerkmalen und dem Code) wird getrennt von den übrigen Befunden oder Informationen aufbewahrt. Zugang zu dem Schlüssel hat ausschließlich die verantwortliche Prüffürstin, Dr. Viviane Klingmann. Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten.

Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz der Daten Ihres Kindes gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Sobald es nach dem Forschungszweck möglich ist, werden die personenbezogenen Daten anonymisiert, d.h. in der Weise verändert, dass eine Identifizierung der Person Ihres Kindes nicht mehr oder nur mit unverhältnismäßig großem Aufwand möglich sein wird.

Die während der klinischen Prüfung erhobenen Daten werden nach Abschluss der klinischen Prüfung 10 Jahre aufbewahrt.

Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser klinischen Prüfung und der Forschung über patientengerechte Darreichungsformen von Medikamenten verwendet.

Wir weisen darauf hin, dass bereits anonymisierte Daten/Proben/Aufnahmen und Daten, die in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind, nicht mehr auf Wunsch gelöscht/vernichtet werden können.

Die in Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form an M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics, Düsseldorf, weitergegeben. M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics unterliegt der europäischen DSGVO und beachtet diese. Die Weitergabe dient folgendem Zweck: Auswertung der während der Studie erhobenen Daten. Hierfür wurde ein Vertrag zwischen dem Universitätsklinikum Düsseldorf und der Firma M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics abgeschlossen.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Der Verantwortliche für die studienbedingte Verarbeitung personenbezogener Daten und die Überprüfung Ihrer codierten Daten ist die Prüffärztin Dr. Viviane Klingmann (siehe Kontaktdetails auf S. 1).

Sie können als betroffene Person jederzeit die Ihnen durch die EU-DSGVO gewährten Rechte geltend machen:

- das Recht auf Auskunft, ob und welche Daten von Ihnen verarbeitet werden inkl. kostenfreie Kopie (Art. 15 EU-DSGVO),
- das Recht, die Berichtigung oder Vervollständigung der Sie betreffenden Daten zu verlangen (Art. 16 EU-DSGVO),
- das Recht auf Löschung der Sie betreffenden Daten nach Maßgabe des Art. 17 EU-DSGVO,
- das Recht, nach Maßgabe des Art. 18 EU-DSGVO eine Einschränkung der Verarbeitung der Daten zu verlangen,
- das Recht eine erteilte Einwilligung jederzeit zu widerrufen. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird dadurch nicht berührt (Art. 7 Abs. 3 EU-DSGVO),
- das Recht auf Widerspruch gegen eine künftige Verarbeitung der Sie betreffenden Daten nach Maßgabe des Art. 21 EU-DSGVO.

Bei Anliegen, Fragen oder Beschwerden zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen wenden Sie sich bitte zunächst an die Prüffärztin (Kontaktdaten siehe S.1).

Für weiterführende Fragen oder bei Problemen bzgl. des Datenschutzes können Sie sich an folgende Stellen wenden:

Datenschutzbeauftragte
Universitätsklinikum Düsseldorf, A.ö.R.
Moorenstraße.5
40225 Düsseldorf
datenschutz@med.uni-duesseldorf.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen
Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf
E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

Sie können nach Absprache mit der Prüffärztin die über Ihr Kind gesammelten Informationen einsehen und verlangen, dass Fehler korrigiert werden. Wenn Ihr Kind zu irgendeinem Zeitpunkt aus der klinischen Prüfung ausscheidet, kann die Universitätsklinik Düsseldorf die bis zu diesem Zeitpunkt über Ihr Kind gesammelten Informationen weiterhin nutzen, wenn dies gesetzlich zulässig ist.

Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Teilnehmerinformation abgedruckt ist.

Einwilligungserklärung

Teilnahme an

Pilotprojekt - Entwicklung einer standardisierten Methode zur Untersuchung der Akzeptanz und Schluckbarkeit von festen oralen Arzneimitteln anhand von Standardtabletten in Patient*innen im Alter ≥ 12 Jahre

Name des Probanden:

Geburtsdatum des Probanden:

Nach umfassender Information über die Untersuchung willige(n) ich / wir ein, dass mein / unser Kind daran teilnimmt. Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung wurde(n) ich / wir informiert.

Die Entscheidung zur Teilnahme an der Untersuchung beruht auf Freiwilligkeit und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen oder Inkaufnahme von Nachteilen beendet werden. Dies gilt auch dann, wenn ich / wir bereits die Unterschrift auf dieser Einwilligungserklärung geleistet habe(n). Wir Eltern erhalten eine Kopie des unterschriebenen Aufklärungs- und Einwilligungsschreibens. Für Rückfragen steht auch die Untersuchungsleiterin, Frau Dr. Viviane Klingmann, jederzeit zur Verfügung.

Die Qualität der Studiendurchführung überwachende Personen, Monitore und Auditoren, erhalten direkten Zugang zu den Original-Krankenakten des Studienteilnehmers, die unabhängige Ethikkommission und die Aufsichtsbehörden erhalten pseudonymisierten Zugang zu den Krankenakten des Studienteilnehmers, um die Verfahren und/oder Daten der klinischen Studie zu überprüfen, ohne die Vertraulichkeit des Studienteilnehmers zu verletzen, soweit dies nach den geltenden Gesetzen und Vorschriften zulässig ist. Der Studienteilnehmer oder sein rechtlich anerkannter Vertreter erlauben diesen Zugang durch Unterzeichnung dieser schriftlichen Einwilligungserklärung.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten meines Kindes verarbeitet werden sollen. Die Verarbeitung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. a und Art. 9 Abs. 2 lit. a der Datenschutz-Grundverordnung folgende Einwilligungserklärung voraus:

Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme freiwillig zu, dass die in der klinischen Prüfung erhobenen Daten meines Kindes, insbesondere Angaben über die Gesundheit meines Kindes zu den in der Informationsschrift beschriebenen Zwecke in pseudonymisierter Form im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf aufgezeichnet, gespeichert, ausgewertet und auch in pseudonymisierter Form weiter gegeben werden können:

- a) an M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics, Düsseldorf, zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung der erhobenen Daten
- b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an die zuständige Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität

Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird der Name meines Kindes ebenfalls nicht genannt. Die personenbezogenen Daten werden anonymisiert, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Auf dem aufgezeichneten Video kann mein Kind re-identifiziert werden. Nach Speicherung des Videos auf einem Server des UKDs und der Auswertung des Videos durch einen Mitarbeiter des UKDs, wird das Video unverzüglich gelöscht.

Mir ist bekannt, dass diese Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. Die Rechtmäßigkeit, der bis zum Widerruf erfolgten Datenverarbeitung wird davon nicht berührt. In diesem Fall kann ich entscheiden, dass die erhobenen Daten von meinem Kind gelöscht werden sollen.

- 1) Ich willige ein, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten meines Kindes, insbesondere seiner Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen können, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
- 2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme meines Kindes an der klinischen Studie beenden kann und dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung der Daten meines Kindes jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden die Daten meines Kindes unverzüglich gelöscht.
- 3) Ich willige ein, dass die Daten meines Kindes nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Danach werden die personenbezogenen Daten meines Kindes gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Vor- und Nachnahme des Sorgeberechtigten in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift des Sorgeberechtigten

Vor- und Nachnahme des Sorgeberechtigten in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift des Sorgeberechtigten

Der/die Sorgeberechtigte wurde von mir im Rahmen eines Gesprächs über das Ziel und den Ablauf der klinischen Prüfung, sowie über die Risiken aufgeklärt. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung, sowie der Versicherungsbestätigung und Allgemeinen Versicherungsbedingungen habe ich dem/der Sorgeberechtigten ausgehändigt.

Ort, Datum

Unterschrift des aufklärenden Untersuchers

Ansprechpartner:

Dr. med. Viviane Klingmann
Universitätsklinik Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 81 07906
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Teilnehmerinformation

Pilotprojekt - Entwicklung einer standardisierten Methode zur Untersuchung der Akzeptanz und Schluckbarkeit von festen oralen Arzneimitteln anhand von Standardtabletten in Patient*innen im Alter ≥ 12 Jahre

Sponsor / durchführende Einrichtung:

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Prüfärztin:

Dr. Viviane Klingmann
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Telefon 0049 211-81 07906
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Einleitung

Wir laden Sie dazu ein, an einer durch die Kinderklinik der Universität Düsseldorf durchgeführten Studie teilzunehmen. Bevor Sie sich als Proband*in zur Studienteilnahme entscheiden, ist es wichtig verstanden zu haben, warum diese Studie durchgeführt wird und was sie beinhalten wird. Bitte nehmen Sie sich deshalb Zeit, um diese Informationen zu lesen. Stellen Sie dem Studienteam gerne alle aufkommenden Fragen.

Was ist das Ziel dieser Studie?

Vielen Patient*innen, ob jugendlich oder erwachsen, fällt es schwer Medikamente einzunehmen. Mit dieser Studie werden wir Informationen darüber sammeln, wie leicht oder schwer es Patient*innen (≥ 12 Jahre) fällt, ihre Tabletten einzunehmen und Gründe dafür finden, warum manche Tabletten besser akzeptiert werden als andere.

Ablauf der Untersuchung

Wenn Sie in eine Teilnahme an dieser Untersuchung nach ausführlicher Aufklärung eingewilligt haben, werden Sie an insgesamt 7 Schluckversuchen innerhalb von max. 30 Minuten teilnehmen. Die Untersuchung der Probanden*innen erfolgt in entspannt sitzender Position an einem Tisch. Zunächst werden an ihrem Hals vier Klebeelektroden positioniert, damit die Schluckbewegungen mit dem Gerät Rehalngest® aufgezeichnet werden können. Diese Elektroden sind nicht schmerzhaft und verursachen keine Risiken für den Körper. Die aufgezeichneten Daten verbleiben am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) und werden nicht dem Hersteller des Geräts

Rehalngest® zur Verfügung gestellt. Als erstes wird ein individuelles Schluckprofil erstellt, dafür sollen sie fünf Mal den eigenen Speichel schlucken. Im Anschluss sollen Sie fünf Schlucke Wasser trinken. Danach werden drei kleine Stücke Brot gegessen. Daraufhin erfolgt die Einnahme der Studienmedikationen. Hierbei handelt es sich um wirkstofffreie Tabletten (Plazebos). Insgesamt sollen Sie vier verschiedene Tablettengrößen und –formen mit Wasser schlucken. Die Reihenfolge wird per Zufallsprinzip bestimmt. Zwischen den einzelnen Schluckversuchen liegen ca. 5 Minuten. Der Mund wird regelmäßig auf Überreste der Tabletten untersucht. Die ganze Untersuchung wird videodokumentiert. Hierfür wird eine Videokamera auf dem Tisch vor Ihnen positioniert. Ihr Kopf und Ihr Oberkörper werden auf dem Video zu sehen sein, somit sind Sie darauf re-identifizierbar. Die Videoaufzeichnung ist erforderlich, da hieraus zusätzliche Informationen zur Schluckbarkeit und Schmachthaftigkeit der verschiedenen Tabletten gewonnen werden können. Das Video wird auf einem Server des UKDs gesichert gespeichert und von einem Experten (unabhängiger Mitarbeiter des UKDs) ausgewertet. Im Anschluss wird das Video unverzüglich gelöscht. Das Video wird zu keinem Zeitpunkt außerhalb des UKDs zur Verfügung stehen. Zusätzlich wird Ihnen ein Fragebogen ausgehändigt, auf dem Sie auf einer Skala angeben können, wie „gut“ oder „schlecht“ die Tabletten einzunehmen sind. Zur abschließenden Beurteilung werden die Daten aus dem Fragebogen, den Elektroden und aus den Videos an der Universitätsklinik Düsseldorf ausgewertet.

Ist die Teilnahme verpflichtend?

Nein. Es steht Ihnen frei an der Studie teilzunehmen oder nicht. Die Entscheidung nicht an der Studie teilzunehmen, wird keinen Einfluss auf die Qualität der Patientenbehandlung haben.

Was wird passieren, wenn Sie teilnehmen?

Nur wenn Sie mit den Studiendetails einverstanden sind, werden wir Ihnen eine Einwilligungserklärung aushändigen, welche Sie bitte ausfüllen. Diese Unterlagen bestätigen uns, dass Sie mit der Studienteilnahme einverstanden sind. Erst wenn die Einwilligungserklärung vollständig ausgefüllt ist, können Sie an der Studie teilnehmen. Ein Mitglied des Studienteams wird während der gesamten Zeit anwesend sein.

Nachdem die Einwilligungserklärung unterschrieben ist, beginnen wir mit der Studiendurchführung. Die folgenden Daten werden gesammelt:

- Allgemeine Informationen über den/die Proband*in, wie zum Beispiel Geschlecht, Alter, usw. und Gesundheitsdaten wie zum Beispiel Krankheiten, Behandlungen, Häufigkeit der Medikamenteneinnahmen, usw.
- Objektive Informationen über die Medikamenteneinnahme, wie die Reaktion des/der Proband*in, wenn der/die Proband*in die Tablette einnimmt, ob der/die Proband*in die gesamte Tablette eingenommen hat oder nur einen Teil davon, wie lang die Tabletteneinnahme gedauert hat und wie viel Wasser zur Verabreichung verwendet wurden.
- Außerdem wird ein Fragebogen von den Proband*innen ausgefüllt, wie die Tabletteneinnahme subjektiv erlebt wurde.

Sobald die Beobachtungen abgeschlossen sind, werden die Daten elektronisch in einer Form, die keine Rückschlüsse auf die Identität der/des Proband*in zulässt (pseudonymisiert) zu M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics in Düsseldorf überstellt.

Die Informationen, welche in dieser Studie erhoben wurden, werden von M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG analysiert und ausgewertet. Dies ermöglicht eine Beurteilung, welche Tablettengrößen und -formen akzeptabel und schluckbar sind.

Welchen Vorteil haben Sie durch die Teilnahme an der Studie?

Sie haben keine Vorteile durch die Teilnahme an der Studie. Sie ermöglichen uns allerdings, Daten zur Tabletteneinnahme zu sammeln, und dadurch die Tabletten zu verbessern, damit die Akzeptanz bei Jugendlichen und Erwachsenen steigt.

Was sind die Möglichen Nachteile und Risiken durch eine Teilnahme an der Studie?

In einem persönlichen Gespräch werden Sie über die Vorteile und möglichen Risiken sowie den genauen Ablauf der Untersuchung ausführlich aufgeklärt. Sie selbst haben keine Vorteile von der Teilnahme an dieser Untersuchung, da ja kein Wirkstoff in den Darreichungsformen enthalten ist, aber dafür birgt diese Untersuchung auch nur minimale Risiken und bedeutet nur eine ganz geringe Belastung für Sie. Aber Sie helfen damit, dass man in Zukunft besser wissen, welche Tablettenformen und -größen zuverlässig und akzeptabel sind. Von den Elektroden am Hals geht keine Gefahr aus.

Dennoch ist es möglich, dass es in sehr seltenen Fällen zu Komplikationen kommen kann. Zu den möglichen sehr seltenen Komplikationen zählt, dass Sie sich verschlucken und sogar Atemnot entwickeln könnten, oder dass es zu einer allergischen Reaktion auf einen der Zucker-Inhaltsstoffe, wie sie auch in Nahrungsmitteln enthalten sind, kommen könnte. Allergische Reaktionen auf Zuckerstoffe sind extrem selten. Die Untersucher sind aber auf diese Möglichkeiten vorbereitet und können schnell helfen. Außerdem findet die Untersuchung in der Universitätsklinik Düsseldorf statt, sodass im Notfall auch sofort spezielle ärztliche Hilfe sichergestellt werden kann. Für alle Fälle wird für Sie in dieser Untersuchung eine Probandenversicherung bei der Newline Group (Schanzenstraße 28a, 51063 Köln, Nr. des Versicherungsscheins NEV052993A) in Höhe von 500,000.00€ pro Proband*in abgeschlossen, die mögliche Kosten von erforderlichen Behandlungen solcher sehr seltenen Notfälle abdeckt. Sie erhalten ein Exemplar der Versicherungsbestätigung einschließlich der Versicherungsbedingungen.

Widerruf der Teilnahme

Selbst nach Einwilligung und Beginn der Studie, können Sie jederzeit die Teilnahme oder Fortführung der Studie widerrufen und auf Wunsch alle bis dahin erhobenen Daten löschen lassen. Es entstehen ihnen keine Nachteile oder Einschränkungen der Qualität der Behandlung.

Vertraulichkeit

Die Daten werden in einer Computerdatenbank gespeichert und streng vertraulich behandelt. Name, Vorname, Geburtsdatum und Adresse der Proband*innen werden nicht auf dem Fragebogen eingetragen.

Die Ergebnisse der Studie werden auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert und in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht. Die Patientenidentität wird hierbei allerdings nie preisgegeben.

Informationen zum Datenschutz:

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und im Prüfzentrum in dessen persönlicher Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Rechtsgrundlage für die Verarbeitung ist Ihre freiwillige und ausdrückliche Einwilligung im Sinne des Art. 6 Abs. 1 S.1 lit. a, 9 Abs. 2 lit. a DSGVO. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und weitergegeben.

Bei der Pseudonymisierung werden keine Namen oder Initialen verwendet, sondern durch einen Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres, ersetzt, um die Feststellung Ihrer Identität auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Dieser „Schlüssel“ (Verbindung zwischen dem Namen bzw. den Identifikationsmerkmalen und dem Code) wird getrennt von den übrigen Befunden oder Informationen aufbewahrt. Zugang zu dem Schlüssel hat ausschließlich die verantwortliche Prüferin, Dr. Viviane Klingmann. Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten.

Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz ihrer Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Sobald es nach dem Forschungszweck möglich ist, werden die personenbezogenen Daten anonymisiert, d.h. in der Weise verändert, dass eine Identifizierung ihrer Person nicht mehr oder nur mit unverhältnismäßig großem Aufwand möglich sein wird.

Die während der klinischen Prüfung erhobenen Daten werden nach Abschluss der klinischen Prüfung 10 Jahre aufbewahrt.

Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser klinischen Prüfung und der Forschung über patientengerechte Darreichungsformen von Medikamenten verwendet.

Wir weisen darauf hin, dass bereits anonymisierte Daten/Proben/Aufnahmen und Daten, die in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind, nicht mehr auf Wunsch gelöscht/vernichtet werden können.

Die in Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form an M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics, Düsseldorf, weitergegeben. M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics unterliegt der europäischen DSGVO und beachtet diese. Die Weitergabe dient folgendem Zweck: Auswertung der während der Studie erhobenen Daten. Hierfür wurde ein Vertrag zwischen dem Universitätsklinikum Düsseldorf und der Firma M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics abgeschlossen.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Der Verantwortliche für die studienbedingte Verarbeitung personenbezogener Daten und die Überprüfung Ihrer codierten Daten ist die Prüffärztin Dr. Viviane Klingmann (siehe Kontaktdetails auf S. 1).

Sie können als betroffene Person jederzeit die Ihnen durch die EU-DSGVO gewährten Rechte geltend machen:

- das Recht auf Auskunft, ob und welche Daten von Ihnen verarbeitet werden inkl. kostenfreie Kopie (Art. 15 EU-DSGVO),
- das Recht, die Berichtigung oder Vervollständigung der Sie betreffenden Daten zu verlangen (Art. 16 EU-DSGVO),
- das Recht auf Löschung der Sie betreffenden Daten nach Maßgabe des Art. 17 EU-DSGVO,
- das Recht, nach Maßgabe des Art. 18 EU-DSGVO eine Einschränkung der Verarbeitung der Daten zu verlangen,
- das Recht eine erteilte Einwilligung jederzeit zu widerrufen. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird dadurch nicht berührt (Art. 7 Abs. 3 EU-DSGVO),
- das Recht auf Widerspruch gegen eine künftige Verarbeitung der Sie betreffenden Daten nach Maßgabe des Art. 21 EU-DSGVO.

Bei Anliegen, Fragen oder Beschwerden zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen wenden Sie sich bitte zunächst an die Prüffärztin (Kontaktdaten siehe S.1).

Für weiterführende Fragen oder bei Problemen bzgl. des Datenschutzes können Sie sich an folgende Stellen wenden:

Datenschutzbeauftragte
Universitätsklinikum Düsseldorf, A.ö.R.
Moorenstraße.5
40225 Düsseldorf
datenschutz@med.uni-duesseldorf.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen
Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf
E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

Sie können nach Absprache mit der Prüffärztin die über Sie gesammelten Informationen einsehen und verlangen, dass Fehler korrigiert werden. Wenn Ihr Kind zu irgendeinem Zeitpunkt aus der klinischen Prüfung ausscheidet, kann die Universitätsklinik Düsseldorf die bis zu diesem Zeitpunkt über Ihr Kind gesammelten Informationen weiterhin nutzen, wenn dies gesetzlich zulässig ist. Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Teilnehmerinformation abgedruckt ist.

Einwilligungserklärung

Teilnahme an

Pilotprojekt - Entwicklung einer standardisierten Methode zur Untersuchung der Akzeptanz und Schluckbarkeit von festen oralen Arzneimitteln anhand von Standardtabletten in Patient*innen im Alter ≥ 12 Jahre

Name des Probanden:

Geburtsdatum des Probanden:

Nach umfassender Information über die Untersuchung willige ich ein, dass ich an der Studie teilnehme. Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung wurde ich informiert.

Die Entscheidung zur Teilnahme an der Untersuchung beruht auf Freiwilligkeit und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen oder Inkaufnahme von Nachteilen beendet werden. Dies gilt auch dann, wenn ich bereits die Unterschrift auf dieser Einwilligungserklärung geleistet habe. Ich erhalte eine Kopie des unterschriebenen Aufklärungs- und Einwilligungsschreibens. Für Rückfragen steht auch die Untersuchungsleiterin, Frau Dr. Viviane Klingmann, jederzeit zur Verfügung.

Die Qualität der Studiendurchführung überwachende Personen, Monitore und Auditoren, erhalten direkten Zugang zu den Original-Krankenakten des Studienteilnehmers, die unabhängige Ethikkommission und die Aufsichtsbehörden erhalten pseudonymisierten Zugang zu den Krankenakten des Probanden, um die Verfahren und/oder Daten der klinischen Studie zu überprüfen, ohne die Vertraulichkeit des Probanden zu verletzen, soweit dies nach den geltenden Gesetzen und Vorschriften zulässig ist. Der Proband erlaubt diesen Zugang durch Unterzeichnung dieser schriftlichen Einwilligungserklärung.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten von mir verarbeitet werden sollen. Die Verarbeitung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. a und Art. 9 Abs. 2 lit. a der Datenschutz-Grundverordnung folgende Einwilligungserklärung voraus:

Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme freiwillig zu, dass die in der klinischen Prüfung erhobenen Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit zu den in der Informationsschrift beschriebenen Zwecke in pseudonymisierter Form im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf aufgezeichnet, gespeichert, ausgewertet und auch in pseudonymisierter Form weiter gegeben werden können:

- a) an M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG, Institute for Clinical Research and Statistics, Düsseldorf, zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung der erhobenen Daten
- b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an die zuständige Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität

Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird mein Name ebenfalls nicht genannt. Die personenbezogenen Daten werden anonymisiert, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Auf dem von mir aufgezeichneten Video kann ich re-identifiziert werden. Nach Speicherung des Videos auf einem Server des UKDs und der Auswertung des Videos durch einen Mitarbeiter des UKDs, wird das Video unverzüglich gelöscht.

Mir ist bekannt, dass diese Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. Die Rechtmäßigkeit, der bis zum Widerruf erfolgten Datenverarbeitung wird davon nicht berührt. In diesem Fall kann ich entscheiden, dass die erhobenen Daten gelöscht werden sollen.

- 1) Ich willige ein, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen können, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
- 2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit meine Teilnahme an der klinischen Studie beenden kann und dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden die Daten unverzüglich gelöscht.
- 3) Ich willige ein, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Danach werden die personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Vor- und Nachnahme der Probandin/des Probanden in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift der Probandin/des Probanden

Der/die Proband*in wurde von mir im Rahmen eines Gesprächs über das Ziel und den Ablauf der klinischen Prüfung, sowie über die Risiken aufgeklärt. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung, sowie der Versicherungsbestätigung und Allgemeinen Versicherungsbedingungen habe ich dem/der Proband*in ausgehändigt.

Ort, Datum

Unterschrift des aufklärenden Untersuchers

Ansprechpartner:

Dr. med. Viviane Klingmann
Universitätsklinik Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 81 07906
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

6.2 Arbeitsblätter

Arbeitsblatt

Datum (tt/Mmm/jjjj): _____

Probanden-ID: _____

Studie: EKoMeSS

(Pilotprojekt – Evaluierung und Korrelation verschiedener Messmethoden für die Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit von Tabletten bei Proband*innen im Alter ≥ 12 Jahre für die Entwicklung eines standardisierten Verfahrens)

Name des Probanden: _____

Geburtsdatum: _____ Geschlecht: _____ Alter: _____

Adresse: _____

Name der Eltern oder des Vormundes (wo zutreffend):

Datum der Einwilligungserklärung: _____

Notizen:

Untersuchung durchgeführt von (Unterschrift): _____

Arbeitsblatt

Datum (tt/Mmm/jjjj): _____

Probanden-ID: _____

Screening

Einschlusskriterien

1. Alter
 - ☐ 12 – 17 Jahre
 - ☐ 18 – 30 Jahre
 - ☐ 31 – 65 Jahre gesunde Tablettenunerfahrene (tägliche Einnahme von 1-2 Tablette)
 - ☐ 31 – 65 Jahre multimorbide Tablettenerfahrene (tägliche Einnahme von ≥ 3 Tabletten)
 - ☐ Ab 66 Jahre
2. Weiblich oder männlich ☐
3. Schluckfähigkeit nicht beeinträchtigt ☐
4. Compliance mit den Studienprozeduren ☐
5. Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung ☐

Ausschlusskriterien

1. Beeinträchtigung des Schluckens von Feststoffen ☐
2. Laktose Intoleranz ☐
3. Arzneistoffe, die Übelkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit
oder Lähmungen als Nebenwirkung hervorrufen können. ☐
4. Invasiv-therapeutischen Eingriffe vor oder nach der Studie ☐
5. Nahrungsaufnahme mit einhergehender Übelkeit
in der letzten Stunde vor Studienstart ☐
6. Herzschrittmacher ☐

Untersuchung durchgeführt von (Unterschrift): _____

Arbeitsblatt

Datum (tt/Mmm/jjjj): _____

Probanden-ID: _____

Medizinische Geschichte

Gibt es chronische Krankheiten?

☐ Nein ☐ Ja

Gibt es akute Krankheiten?

☐ Nein ☐ Ja

Tabletteneinnahme

Werden regelmäßig Tabletten eingenommen?

☐ Nein ☐ Ja Wenn „Ja“ bitte folgende Tabelle ausfüllen:

Anzahl der Tabletten pro Einnahme	Einnahmefrequenz	Dauer

Einschätzung der eigenen Schluckfähigkeit

Gibt es Probleme beim Schluckvorgang ☐ Ja ☐ Nein

Randomisierung

Datum der Randomisierung: ____/____/____ (tt/Mmm/jjjj)

Zeit der Randomisierung: ____ : ____

Randomisierungsnummer: ____ ____ ____

- Behandlungsarm:**
- ☐ Sequenz 1 klein-rund → groß-oblong → groß-rund → klein-oblong
 - ☐ Sequenz 2 groß-rund → klein-rund → klein-oblong → groß-oblong
 - ☐ Sequenz 3 klein-oblong → groß-rund → groß-oblong → klein-rund
 - ☐ Sequenz 4 groß-oblong → klein-oblong → klein-rund → groß-rund

Untersuchung durchgeführt von (Unterschrift): _____

Arbeitsblatt

Datum (tt/Mmm/jjjj): _____

Probanden-ID: _____

Tablettengabe Periode 1:

Start-Zeit: _____

Tabletten: ☐ Klein-Rund (6 mm)

☐ Groß-Rund (13 mm)

☐ Klein-Oblong (L: 6 mm, Ø 2.5 mm)

☐ Groß-Oblong (L: 14.5 mm, Ø 5.7 mm)

Wie viele Portionen à 25ml Wasser wurden genutzt?: _____

Wie viele Schluckvorgänge gab es?: _____

Orale Inspektion im Vorfeld?: ☐ Ja ☐ Nein

Physisch-funktionale Schluckbarkeit: ☐ Geschluckt

☐ Gekaut

☐ Ausgespuckt

☐ Verschluckt

☐ Einnahme verweigert

☐ Nicht gemacht

Orale Inspektion nach Tablettengabe: ☐ Ja ☐ Nein

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit siehe Arbeitsblatt INV_1 und INV_2

Kommentare:

Gab es unerwünschte Ereignisse? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, bitte in der Form auf Seite 9 eintragen.

Untersuchung durchgeführt von (Unterschrift): _____

Arbeitsblatt

Datum (tt/Mmm/jjjj): _____

Probanden-ID: _____

Tablettengabe Periode 2:

Start-Zeit: _____

Tabletten: ☐ Klein-Rund (6 mm)

☐ Groß-Rund (13 mm)

☐ Klein-Oblong (L: 6 mm, Ø 2.5 mm)

☐ Groß-Oblong (L: 14.5 mm, Ø 5.7 mm)

Wie viele Portionen à 25ml Wasser wurden genutzt?: _____

Wie viele Schluckvorgänge gab es?: _____

Orale Inspektion im Vorfeld?: ☐ Ja ☐ Nein

Physisch-funktionale Schluckbarkeit: ☐ Geschluckt

☐ Gekaut

☐ Ausgespuckt

☐ Verschluckt

☐ Einnahme verweigert

☐ Nicht gemacht

Orale Inspektion nach Tablettengabe: ☐ Ja ☐ Nein

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit siehe Arbeitsblatt INV_1 und INV_2

Kommentare:

Gab es unerwünschte Ereignisse? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, bitte in der Form auf Seite 9 eintragen.

Untersuchung durchgeführt von (Unterschrift): _____

Arbeitsblatt

Datum (tt/Mmm/jjjj): _____

Probanden-ID: _____

Tablettengabe Periode 3:

Start-Zeit: _____

Tabletten: ☐ Klein-Rund (6 mm)

☐ Groß-Rund (13 mm)

☐ Klein-Oblong (L: 6 mm, Ø 2.5 mm)

☐ Groß-Oblong (L: 14.5 mm, Ø 5.7 mm)

Wie viele Portionen à 25ml Wasser wurden genutzt?: _____

Wie viele Schluckvorgänge gab es?: _____

Orale Inspektion im Vorfeld?: ☐ Ja ☐ Nein

Physisch-funktionale Schluckbarkeit: ☐ Geschluckt

☐ Gekaut

☐ Ausgespuckt

☐ Verschluckt

☐ Einnahme verweigert

☐ Nicht gemacht

Orale Inspektion nach Tablettengabe: ☐ Ja ☐ Nein

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit siehe Arbeitsblatt INV_1 und INV_2

Kommentare:

Gab es unerwünschte Ereignisse? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, bitte in der Form auf Seite 9 eintragen.

Untersuchung durchgeführt von (Unterschrift): _____

Arbeitsblatt

Datum (tt/Mmm/jjjj): _____

Probanden-ID: _____

Tablettengabe Periode 4:

Start-Zeit: _____

Tabletten: ☐ Klein-Rund (6 mm)

☐ Groß-Rund (13 mm)

☐ Klein-Oblong (L: 6 mm, Ø 2.5 mm)

☐ Groß-Oblong (L: 14.5 mm, Ø 5.7 mm)

Wie viele Portionen à 25ml Wasser wurden genutzt?: _____

Wie viele Schluckvorgänge gab es?: _____

Orale Inspektion im Vorfeld?: ☐ Ja ☐ Nein

Physisch-funktionale Schluckbarkeit: ☐ Geschluckt

☐ Gekaut

☐ Ausgespuckt

☐ Verschluckt

☐ Einnahme verweigert

☐ Nicht gemacht

Orale Inspektion nach Tablettengabe: ☐ Ja ☐ Nein

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit siehe Arbeitsblatt INV_1 und INV_2

Kommentare:

Gab es unerwünschte Ereignisse? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, bitte in der Form auf Seite 9 eintragen.

Untersuchung durchgeführt von (Unterschrift): _____

Arbeitsblatt

Datum (tt/Mmm/jjjj): _____

Probanden-ID: _____

Studienende:

Datum der Beendigung oder des Abbruchs: _____

Studie vollendet: ☐ Ja ☐ Nein

Wenn NEIN: Grund für den frühzeitigen Abbruch (alle zutreffenden)

☐ Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

☐ Kritisches Ereignis

☐ Rücknahme der Einwilligung

☐ Prüfarzt-Entscheidung

☐ Anderes: _____

Untersuchung durchgeführt von (Unterschrift): _____

Arbeitsblatt EKoMeSS

Datum (dd/Mmm/yy): _____

Probanden-ID: _____

Adverse events ☐ No (serious) adverse events till the end of the study for this participant									
Ref. No.	Term	Start date/time	Stop date/time or ongoing	Severity	Causality	Action taken	Outcome	SAE?*	PI Initials/date
1			☐ Ongoing	☐ mild ☐ moderate ☐ severe	☐ not related ☐ unlikely ☐ possible ☐ probable ☐ highly probable	☐ none ☐ concomitant medication ☐ other treatment(s) _____	☐ fatal ☐ not recovered/ resolved ☐ recovered/resolved ☐ recovered/resolved with sequelae ☐ recovering/resolving ☐ unknown	☐ yes ☐ no	
	Description of the AE:								
2			☐ Ongoing	☐ mild ☐ moderate ☐ severe	☐ not related ☐ unlikely ☐ possible ☐ probable ☐ highly probable	☐ none ☐ concomitant medication ☐ other treatment(s) _____	☐ fatal ☐ not recovered/ resolved ☐ recovered/resolved ☐ recovered/resolved with sequelae ☐ recovering/resolving ☐ unknown	☐ yes ☐ no	
	Description of the AE:								
3			☐ Ongoing	☐ mild ☐ moderate ☐ severe	☐ not related ☐ unlikely ☐ possible ☐ probable ☐ highly probable	☐ none ☐ concomitant medication ☐ other treatment(s) _____	☐ fatal ☐ not recovered/ resolved ☐ recovered/resolved ☐ recovered/resolved with sequelae ☐ recovering/resolving ☐ unknown	☐ yes ☐ no	
	Description of the AE:								

* if yes, refer to SAE report for further information

Signature of Principal Investigator: _____ Date: _____

Datum (dd/Mmm/yy): _____

Probanden-ID: _____

Arbeitsblatt INV1**Studie: EKoMeSS**

(Pilotprojekt – Evaluierung und Korrelation verschiedener Messmethoden für die Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit von Tabletten bei Proband*innen im Alter ≥ 12 Jahre für die Entwicklung eines standardisierten Verfahrens)

Tablettengabe Periode 1:

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit:

- ☐ Positiv
- ☐ Neutral
- ☐ Negativ
- ☐ Nicht durchgeführt

Kommentare:

Tablettengabe Periode 2

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit:

- ☐ Positiv
- ☐ Neutral
- ☐ Negativ
- ☐ Nicht durchgeführt

Kommentare:

Durchgeführt von (Unterschrift): _____

Datum (dd/Mmm/yy): _____

Probanden-ID: _____

Tablettengabe Periode 3

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit:

- ☐ Positiv
- ☐ Neutral
- ☐ Negativ
- ☐ Nicht durchgeführt

Kommentare:

Tablettengabe Periode 4

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit:

- ☐ Positiv
- ☐ Neutral
- ☐ Negativ
- ☐ Nicht durchgeführt

Kommentare:

Arbeitsblatt INV2**Studie: EKoMeSS**

(Pilotprojekt – Evaluierung und Korrelation verschiedener Messmethoden für die Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit von Tabletten bei Proband*innen im Alter ≥ 12 Jahre für die Entwicklung eines standardisierten Verfahrens)

Tablettengabe Periode 1:

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit:

- ☐ Positiv
- ☐ Neutral
- ☐ Negativ
- ☐ Nicht durchgeführt

Kommentare:

Tablettengabe Periode 2

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit:

- ☐ Positiv
- ☐ Neutral
- ☐ Negativ
- ☐ Nicht durchgeführt

Kommentare:

Datum (dd/Mmm/yy): _____

Probanden-ID: _____

Tablettengabe Periode 3

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit:

- ☐ Positiv
- ☐ Neutral
- ☐ Negativ
- ☐ Nicht durchgeführt

Kommentare:

Tablettengabe Periode 4

Bewertungskriterien für Schmackhaftigkeit:

- ☐ Positiv
- ☐ Neutral
- ☐ Negativ
- ☐ Nicht durchgeführt

Kommentare:

6.3 Fragebogen

Fragebogen zur Selbsteinschätzung

Datum (tt/mm/jjjj): _____

Probanden-ID: _____

Studie: EKoMeSS

(Pilotprojekt – Evaluierung und Korrelation verschiedener Messmethoden für die Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit von Tablette bei Proband*innen im Alter ≥ 12 Jahre für die Entwicklung eines standardisierten Verfahrens)

Tablettenform:

☐ klein-rund

☐ groß-rund

☐ klein-oblong

☐ groß-oblong

Fragebogen zur Selbsteinschätzung

1. Wie gut ließ sich nach Deiner/Ihrer Meinung die Tablette schlucken?



Sehr
unzufrieden



Unzufrieden



Neutral



Zufrieden



Sehr
zufrieden

2. Wie angenehm war der Geschmack und das Gefühl der Tablette im Mund?



Sehr
unzufrieden



Unzufrieden



Neutral



Zufrieden



Sehr
zufrieden

3. Allgemeine Schluckbarkeit: Wie gut glaubst Du/glauben Sie lässt sich die Tablette von anderen schlucken?



Sehr
unzufrieden



Unzufrieden



Neutral



Zufrieden



Sehr
zufrieden

Untersuchung durchgeführt von (Unterschrift): _____

6.4 Datenverarbeitung und -berechnung der Schluckparameter

Nachdem der Start- und Stopp-Punkt manuell festgelegt und in EDF/BDF-Dateien gespeichert worden sind, wurden die Dateien in das „Automatic Feature Extracion Tool“ geladen. Dieses Tool analysierte automatisch die BI- und EMG-Kurven zwischen den Start- und Stopppmarkierungen und berechnete die Werte für die in Abschnitt 2.5.1 aufgeführten Endpunkte.

Parameter, die direkt vom Gerät ausgelesen wurden, waren Zeit [Sekunden], Spannung [mV] und Widerstand [Ohm]. Die anderen Endpunkte wurden aus mehreren Eingabeparametern zusammengesetzt und durch verschiedene Formeln berechnet.

Das „Automatic Feature Extraction Tool“ führte drei Schritte durch:

I. Vorverarbeitung von BI- und EMG-Daten

BI: Ein Tiefpassfilter dritter Ordnung mit einer Grenzfrequenz von $f_{low} = 15\text{Hz}$ erzeugte die Reihe der gefilterten BI-Daten:

$$BI_n = (BI_1, BI_2, \dots BI_n, \dots BI_N)$$

mit N Datenproben.

EMG: Ein Hochpassfilter dritter Ordnung mit einer Grenzfrequenz von $f_{high} = 15\text{Hz}$ erzeugte die Serie der gefilterten EMG-Daten:

$$EMG_n = (EMG_1, EMG_2, \dots EMG_n, \dots EMG_N)$$

mit N Datenproben.

Gleichgerichtetes EMG (rEMG): Die absoluten Werte der gefilterten EMG-Daten EMG_n wurden berechnet, was zu den rEMG-Daten führte:

$$rEMG_n = (rEMG_1, rEMG_2, \dots rEMG_n, \dots rEMG_N)$$

mit N Datenproben.

Hüllkurve des EMG (eEMG): Ein Tiefpassfilter dritter Ordnung mit einer Grenzfrequenz von $f_{low} = 15\text{Hz}$ filterte die rEMG-Daten und erzeugte die eEMG-Daten:

$$eEMG_n = (eEMG_1, eEMG_2, \dots eEMG_n, \dots eEMG_N)$$

mit N Datenproben.

II. Schluckmarkierungen

Die EDF/BDF-Eingabedatei enthielt die Markierungen für den Startpunkt ($s_{<label>_start}$) und den Stopppunkt ($s_{<label>_stop}$) des Schluckvorgangs. Diese Anmerkungen definierten den Start Index:

$$s_{<label>_start_i} \rightarrow n_i^{start} \text{ and the stop index: } s_{<label>_stop_i} \rightarrow n_i^{stop}$$

für einen Schluck mit dem Index $i = 1, 2, \dots, I$.

Das Minimum der gefilterten BI-Daten im Segment BI_n von n_i^{start} bis n_i^{stop} bestimmten den Index des Minimums:

$$n_i^{min} = \text{argmin } [BI_n] + n_i^{start} \text{ with } n = n_i^{start}, n_i^{start} + 1, \dots, n_i^{stop}$$

für einen Schluck mit dem Index i .

III. Schluckmerkmal extraktion

Als Ergebnis dieses Tools wurden Datenpakete *swallow_features.csv* und *swallow_feature.xlsx* zur automatischen Merkmalsextraktion erstellt. Die Umrechnung der Stichprobenindizes in Zeit erforderte die Abtastfrequenz $f_s = 4000$ Hz.

Die Datenpakete enthielten die folgenden Merkmale für jeden kommentierten Schluck: BI-Merkmale, EMG-Merkmale, EMG-Schluckvorbereitungsmerkmale

BI-Merkmale:

Dauer der Kehlkopfhebung [s]: Dauer vom markierten Start bis zum Minimum eines Schluckes:

$$\text{elevation_duration}_i = (n_i^{\min} - n_i^{\text{start}}) * f_s$$

Maximale Kehlkopfhebung [Ohm]: Differenz der BI-Daten am markierten Start und am Minimum eines Schluckes:

$$\text{elevation}_i = BI_{n_i^{\text{start}}} - BI_{n_i^{\min}}$$

Geschwindigkeit der Kehlkopfhebung [Ohm/s]: Steigung einer Linie vom markierten Startpunkt zum Minimum eines Schluckes:

$$\text{elevation_speed}_i = \frac{\text{elevation}_i}{\text{elevation_duration}_i}$$

Dauer des Schluckvorgangs [s]: Dauer vom markierten Start bis zum markierten Stopp eines Schluckes:

$$\text{swallow_duration}_i = (n_i^{\text{stop}} - n_i^{\text{start}}) * f_s$$

Ausmaß des Kehlkopfverschlusses [Ohm*s]: Fläche unter der BI-Kurve vom markierten Start bis zum Minimum eines Schluckes (BI-Daten werden nach $BI_{n_i^{\min}} = 0,0$ Ohm verschoben)

$$\text{Swallow_extend}_i = \frac{1}{2 * f_s} \sum_{n=n_i^{\text{start}}}^{n_i^{\min}-1} (BI_n + BI_{n+1} - 2 * BI_{n_i^{\min}})$$

EMG-Merkmale:

Maximum der EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs (mV): Maximum der EMG-Daten vom annotierten Start bis zum annotierten Stopp eines Schluckes:

$$\text{max_emg_elevation}_i = \max[rEMG_n] \text{ with } n = n_i^{\text{start}}, n_i^{\text{start}} + 1, \dots, n_i^{\text{stop}}$$

Ausmaß der EMG-Aktivität während des Schluckvorgangs [mV*s]: Fläche unter den entzerrten EMG-Daten vom annotierten Start bis zum annotierten Stopp eines Schluckes:

$$\text{area_emg_elevation}_i = \frac{1}{2 * f_s} \sum_{n=n_i^{\text{start}}}^{n_i^{\text{stop}}-1} (rEMG_n + rEMG_{n+1})$$

Ausmaß der Schluckvorbereitung und Bolusformung (eine Sekunde vor dem Schlucken) [mV*s]: Fläche unter den gleichgerichteten EMG-Daten vom kommentierten Beginn bis zum Minimum eines Schluckes:

$$\text{area_emg_pre_pi} = \frac{1}{2 * f_s} \sum_{n=n_i^{\text{on}}}^{n_i^{\text{start}}-1} (rEMG_n + rEMG_{n+1})$$

Maximale EMG-Aktivität während der Schluckvorbereitung [mV]: Maximum der gleichgerichteten EMG-Daten vom kommentierten Beginn bis zum Minimum eines Schluckes:

$$\max_emg_pre_p_i = \max[rEMG_n] \text{ with } n = n_i^{on}, n_i^{on} + 1, \dots, n_i^{start}$$

Danksagung

Mein größter Dank gilt Frau Dr. Viviane Klingmann, die mir die Möglichkeit gegeben hat, Teil ihres großartigen Teams zu werden und mich während der gesamten Zeit meiner Promotion wertschätzend begleitet hat. Mit ihrem offenen Ohr war sie von Beginn an in jeder Phase meiner Arbeit für mich ansprechbar, unterstützte mich mit klarem Blick auf die vorliegende Studie und hat durch ihr Vertrauen mir gegenüber wesentlich dazu beigetragen, dass ich meine Fähigkeiten weiterentwickeln und mein Engagement entfalten konnte. Viviane, du bist und bleibst für mich eine große Inspiration!

Herrn PD Dr. Hans Martin Bosse danke ich herzlich für seine kontinuierliche Unterstützung, seinen motivierenden und konstruktiven Rat und seine Bereitschaft, diese Arbeit mitzugestalten. Vielen Dank für Ihre schnellen Rückmeldungen und das Teilen Ihrer Expertise.

Ich danke der Firma MARCO, insbesondere Frau Dr. Janine Dreesen für das sorgfältige Monitoring der Studie sowie Herrn Dr. Manfred Wargenau und Herrn Dr. Lucas-Sebastian Spitzhorn für die verlässliche Zusammenarbeit im Rahmen der statistischen Auswertung und Publikation.

Für die Beratung in allen Fragen zum *Rehalngest*®-Gerät danke ich Herrn Prof. Dr. Rainer Seidl sowie Herrn Benjamin Riebold und Frau Dr. Nicole Hübl, die uns mit Erfahrung und Geduld zur Seite standen.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Dr. Sven Stegemann für seine Ideen und Anregungen, die im Rahmen der Studienplanung entscheidend zum Entwurf dieser Studie beigetragen sowie den Blick über die pädiatrische Perspektive hinaus auf erwachsene Proband*innen erweitert haben.

Mein Dank gilt ebenso der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf sowie dem zugehörigen Pflorgeteam, das die Durchführung unserer Untersuchungen mit großer Offenheit und Rücksicht unterstützt hat.

Privat möchte ich mich bei all meinen Freundinnen und Freunden aus Studium, Chor und Heimat bedanken, die mich begleitet oder sich sogar als Proband*innen zur Verfügung gestellt haben. Eure Unterstützung war für mich von unschätzbarem Wert.

Herzlich danke ich meinem Freund Maurus Hagemeister, dessen Zuspruch und unsere gemeinsamen, stets sehr motivierenden Arbeitsstunden während des Schreibens ein bedeutender Antrieb für mich waren. Du hast mich bestärkt und mir bei unzähligen kleinen und großen Fragen weitergeholfen.

Ganz besonders danke ich meiner Familie. Liebe Mama, lieber Papa – eure beständige Unterstützung hat mir diese Arbeit erst ermöglicht und gibt mir auch weit darüber hinaus, in vielen anderen Lebensbereichen den Rückhalt, den ich brauche, um Ziele wie dieses zu erreichen.