

### **3 MATERIAL UND METHODE**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin genehmigt.

#### **3.1 Auswahl der Patienten**

Im Rahmen der Tinnitusprechstunde des Tinnituszentrums der Charité wurden im Zeitraum von Juni 2000 bis Juni 2002 340 Patienten am Tag ihrer Neuaufnahme zusätzlich zur audiologischen Diagnostik einer zahnärztlichen und die Kiefergelenkfunktion betreffenden kurzen Untersuchung zugeführt. Alle Patienten wurden von ihrem Hals-Nasen-Ohren-Arzt an das Tinnituszentrum überwiesen. Bei allen wurde ein chronischer, d.h. mindestens drei Monate anhaltender, subjektiver Tinnitus verifiziert. Alle teilnehmenden Patienten erhielten die tinnituspezifische Initialtherapie im Tinnituszentrum (intensive Aufklärung, Muskelentspannung nach Jakobson, Magnesiumtabletten, Elemente der Hörtherapie).

##### **3.1.1 Screening**

Die Patienten wurden im Rahmen des Kurzscreenings (s. Anhang S. 82) auf das Vorhandensein von Symptomen einer Funktionsstörung der Kiefergelenke untersucht. Auch auf vorliegende, eine CMD begünstigende oder unterhaltende okklusale Störungen wurde geachtet (s. Tab. 5).

Zuerst wurde geklärt, ob eine Einschränkung der Mundöffnungsbewegung vorliegt oder in der Vorgeschichte vorlag. Es folgte eine Untersuchung auf Gelenkgeräusche durch Palpation der Kiefergelenke bei Mundöffnungs- und Schließbewegung und eine Palpation der Kaumuskeln M. masseter und M. temporalis pars anterior.

Das Vorhandensein von Parafunktionen wurde anamnestisch und klinisch verifiziert. Vorhandene Schlißfacetten wurden wie folgt charakterisiert:

|                  |  |                          |
|------------------|--|--------------------------|
| <b>Grad I:</b>   | Schliffacetten nur im Schmelz            |                          |
| <b>Grad II:</b>  | Schliffacetten bis Schmelz-Dentin-Grenze |                          |
|                  | a) älter als 35 Jahre                    |                          |
|                  | b) jünger als 35 Jahre                   | } klinischer Hinweis auf |
| <b>Grad III:</b> | Schmelz und Dentin sind betroffen        |                          |

Schliffacetten Grad II b und Grad III wurden als klinischer Hinweis auf Bruxismus gewertet. Weiterhin wurde die Okklusion in Hinsicht auf eine instabile IKP und eine vorhandene Infraokklusion im Seitenzahngebiet überprüft.

Tab. 5: Untersuchungsparameter des Kurzscreenings

| Klinische Symptome                             | Messung  | Einschlusskriterium  |
|--|--|--|
| <b>Mobilität des UK</b><br>aktive Mundöffnung  | in mm gemessen (Dentallineal) zwischen den Inzisalkanten der Zähne 11 bis 41 | Einschränkung der aktiven Mundöffnung<br>bei Frauen < 45mm, bei Männern < 49mm |
| <b>Kiefergelenkgeräusche</b><br>Knacken/Reiben | untersucht durch Palpation   | Geräusche vorhanden  |
| <b>Druckschmerz Kaumuskulatur</b>              | untersucht durch Palpation<br>M. masseter<br>M. temporalis pars anterior     | Druckdolenz vorhanden  |
| <b>Parafunktionen</b>                          | Anamnese: Knirschen/Pressen<br>klinisch: sind Attritionen vorhanden?         | Parafunktionen anamnestisch;<br>Attritionen Grad IIb und Grad III              |
| <b>Okklusionsstörungen</b>                     | Interkuspitation stabil/instabil<br>Infraokklusion im Seitenzahngebiet       | Instabile Interkuspitation;<br>Infraokklusion im Seitenzahngebiet vorhanden    |

### 3.1.2 Auswahlkriterien

Es wurden Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen mindestens ein Einschlusskriterium des Kurzscreenings feststellbar war (s. Tab. 5). Bei diesen Patienten durfte bisher keine Behandlung vorhandener Kiefergelenkerkrankungen erfolgt sein. Während der dreimonatigen Behandlungsphase sollte eine zahnärztliche Sanierung mit Veränderung der Kieferrelation oder der okklusalen Verhältnisse ausgeschlossen sein.

### **3.1.3 Einteilung in die Patientengruppen**

Die Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppen 1 und 2 erhielten die zahnärztlich-funktionellen Therapiemaßnahmen, Gruppe 3 wurde als Kontrollgruppe mitgeführt.

Die Aufteilung in die Gruppen 1 und 2 erfolgte quasi-randomisiert nach einem deterministischen Zuteilungsverfahren (alternierende Zuteilung). Gruppe 3 rekrutierte sich aus den Patienten, die in eine Teilnahme der Studie einwilligten, denen es jedoch aus logistischen Gründen (z.B. Wohnort zu weit entfernt, geplanter Krankenhausaufenthalt) nicht möglich war, zu den fünf Behandlungssitzungen in die Zahnklinik zu kommen.

Alle Studienteilnehmer wurden über die Rahmenbedingungen der Studie aufgeklärt. Von allen Teilnehmern lag eine Einverständniserklärung vor.

## **3.2 Untersuchungs- und Behandlungsablauf**

### **3.2.1 Fragebögen**

Während der Erstuntersuchung in der Tinnitusprechstunde füllen alle Patienten einen Tinnitus-Fragebogen routinemäßig aus. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, weitere Fragebögen auszufüllen, um zusätzliche Informationen über psychische und körperliche Belastungen zu erhalten.

#### **3.2.1.1 Tinnitus-Fragebogen (TF)**

Da sichere und objektive Messverfahren zur Quantifizierung des Tinnitus bis heute nicht vorhanden sind, gelten subjektive Verfahren wie die Selbsteinschätzung der Patienten mit Hilfe eines Fragebogens als Mittel der Wahl. Um den Nachweis über eine Therapiewirkung zu führen wurde in den Gruppen 1 und 2 zu Beginn, zum Wechsel und zum Ende der Therapie der Tinnitus-Fragebogen (TF) nach Goebel und Hiller eingesetzt; die Kontrollgruppe füllte zu Beginn der Studie und nach 3 Monaten den TF aus. Dieser Fragebogen gilt als wissenschaftlich ausreichend evaluiert und stellt somit zurzeit die beste Methode zur Bestimmung des Tinnituschweregrades dar [43, 75].

Die 52 Fragebogen-Items (s. Anhang S. 85) repräsentieren typische Beschwerden von Patienten mit chronischem Tinnitus. In der Auswertung werden die Items zu sechs ver-

schiedenen Skalen verrechnet: Emotionale Belastung (E), Kognitive Belastung (C), Penetranz des Tinnitus (I), Hörprobleme (A), Schlafstörungen (SI), Somatische Beschwerden (So). So können die tinnitusspezifischen Belastungsfaktoren einzeln erfasst oder durch Summenbildung ein Gesamtwert für die Tinnitusbelastung gebildet werden.

Der TF-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 84 Punkten annehmen. Für die Interpretation des Gesamtscores schlagen GOEBEL und HILLER (1998) folgende Einteilung in Tinnitussehweregrade vor [43]:

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| <b>kompensierter Tinnitus</b>   |           |
| Schweregrad 1 (leicht):         | 0 bis 30  |
| Schweregrad 2 (mittelgradig):   | 31 bis 46 |
| <b>dekompensierter Tinnitus</b> |           |
| Schweregrad 3 (schwer):         | 47 bis 59 |
| Schweregrad 4 (sehr schwer):    | 60 bis 84 |

Aufgrund der geringen Patientenzahl wird in der vorliegenden Studie für die Auswertung eine Einteilung in die zwei Gruppen mit kompensiertem und dekompensiertem Tinnitus als sinnvoll erachtet.

### 3.2.1.2 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Die Allgemeine Depressionsskala (ADS) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument für depressive Symptome. Bezogen auf die letzten sieben Tage erfragt sie das Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigung durch Niedergeschlagenheit, Traurigkeit, Erschöpfung, Verunsicherung, Hoffnungslosigkeit, Einsamkeit, Selbstabwertung, Antriebslosigkeit, Weinen, Rückzug, Angst, körperliche Beschwerden und motorische Hemmung (siehe Anhang S. 83).

Die Langform der ADS (ADS-L) umfasst 20 Fragen. Es wird eine vierstufige Antwortmöglichkeit angeboten, nämlich 0 = selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag), 1 = manchmal (1 bis 2 Tage lang), 2 = öfters (3 bis 4 Tage lang) und 3 = meistens, die

ganze Zeit (5 und mehr Tage lang). Um unehrlich oder unaufmerksam antwortende Probanden zu identifizieren, sind vier Fragen negativ gepolt.

Für die Auswertung wird der Summenwert der Antworten gebildet, er kann zwischen 0 und 60 Punkten betragen. Anhand eines definierten Lügenkriteriums können Personen herausgefiltert werden, deren Antworten als nicht glaubwürdig eingeschätzt werden und somit nicht in die Auswertung eingehen. Für die ADS gibt es Normwerttabellen, mit deren Hilfe man einen individuellen ADS-Summenwert mit den Befunden einer Bevölkerungsstichprobe vergleichen kann.

Der ADS-Summenwert kann als Kennwert aktueller depressiver Symptomatik interpretiert werden. Bei der Untersuchung klinischer Gruppen ohne bisherige psychiatrische-diagnostische Abklärung weisen erhöhte ADS-Werte (Summenwert > 23 Punkte) auf die Möglichkeit ernsthafter depressiver Störungen hin [49].

### **3.2.1.3 Beschwerden-Liste (B-L)**

Mit Hilfe der Beschwerdenliste kann man die subjektive Beeinträchtigung durch überwiegend körperliche und Allgemeinbeschwerden quantitativ abschätzen. Die Beschwerdenliste ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der eine Zustandsdiagnose darstellt. In der Durchführung und Auswertung kann der Test als objektiv angesehen werden [131].

Unter 1. - 24. sind als Substantiva formulierte Beschwerden aufgelistet (s. Anhang S. 84). Der Patient gibt an, ob er "stark", "mäßig", "kaum" oder "gar nicht" an diesen Beschwerden leidet. Inhaltlich wird nach Allgemeinbeschwerden (wie z.B. Schwächegefühl, Müdigkeit, Appetitlosigkeit), körperlichen Beschwerden (z.B. Schluckbeschwerden, Sodbrennen) und auch nach psychischen Beschwerden (z.B. Angstgefühl, trübe Gedanken) gefragt.

Für die Auswertung wird der Summenwert gebildet. Testwerte zwischen 22 und 28 werden hierbei als "fraglich abnorm" eingestuft. Testwerte > 28 werden als "sicher abnorm" interpretiert [131]. Für die B-L gibt es ebenfalls Normwerttabellen, mit deren Hilfe man einen individuellen B-L-Summenwert mit den ermittelten Werten einer Bevölkerungsstichprobe vergleichen kann.

Die B-L ist heute als eines der Standardinstrumente zur Erfassung schmerzbezogener psychosozialer Faktoren der *Research Diagnostic Criteria Achse II* [126] zu betrachten.

### **3.2.2 Klinische Untersuchung**

Die klinische Funktionsanalyse der Patienten erfolgte nach der klar definierten Vorgehensweise der *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorder (RDC/TMD)*, die von der Arbeitsgruppe um DWORKIN erarbeitet wurde [28]. Nach Erfassung der Hauptbeschwerden der Patienten werden die Strukturen des Kausystems in vorgeschriebener Reihenfolge untersucht (s. Anhang S. 86). Der Untersucher trägt Handschuhe und der Patient sitzt aufrecht im Untersuchungsstuhl. Herausnehmbarer Zahnersatz wird außer bei der intraoralen Palpation im Mund belassen.

#### **3.2.2.1 Bewegungsmuster und -kapazität des Unterkiefers**

##### **Unterkiefermobilität**

Gemessen wird die Distanz zwischen den Schneidekanten der Referenzzähne 11 und 41 in mm bei maximaler aktiver Mundöffnung ohne Schmerzen, bei maximaler aktiver Mundöffnung mit Schmerzen und bei durch den Untersucher unterstützter maximaler passiver Mundöffnung. Während der Bewegungen auftretende Schmerzen werden ebenfalls dokumentiert.

##### **Öffnungsbewegung**

Mögliche Abweichungen von der Mittellinie bei der Öffnungsbewegung des Unterkiefers in Form einer Deflektion oder einer Deviation werden kontrolliert. Dazu hält der Untersucher ein Lineal an den Kontaktpunkt der Oberkieferschneidezähne und überprüft so die Symmetrie der Öffnungsbewegung. Eine Abweichung  $>2\text{mm}$  von der geraden Öffnungsbewegung wird dokumentiert und zwischen Deflektion oder Deviation nach rechts oder links unterschieden.

### 3.2.2.2 Kiefergelenkgeräusche

Werden die Kiefergelenke während Öffnungs- und Schließbewegungen palpatorisch und akustisch untersucht, kann zwischen Knack- und Reibegeräuschen differenziert werden. Das Knackphänomen ist ein Geräusch von kurzer, begrenzter Dauer mit einem deutlichen Anfang und Ende. Nur ein reproduzierbares Knacken, d. h. ein Knackgeräusch bei 2 von 3 Unterkieferbewegungen wird als Knacken dokumentiert. Ein reziprokes Knacken liegt vor, wenn das Öffnungsknacken bei einer um mindestens 5mm größeren Schneidekantendistanz auftritt als das Schließknacken. Zudem sollte das Knacken bei einer Mundöffnung aus einer protrusiven Stellung des Unterkiefers heraus eliminiert sein. Kiefergelenkreiben dagegen ist ein kontinuierliches Geräusch im Kiefergelenk während eines längeren Abschnittes der Bewegung.

### 3.2.2.3 Druckdolenzen in der Kaumuskulatur und den Kiefergelenken

Die Palpation der Kaumuskulatur und der Kiefergelenke ist ein wesentlicher Teil der klinischen Funktionsanalyse. Bei der extraoralen Palpation sollte der angewendete Palpationsdruck 0,1 MPa betragen. Für die intraorale Palpation und die Palpation der Kiefergelenke sollte der Druck 0,05 MPa nicht überschreiten. Die Dokumentation der Druckdolenzen erfolgt mit 0 = keine Palpationsempfindlichkeit, 1 = geringer Palpationsschmerz, 2 = leichter Palpationsschmerz und 3 = starker Palpationsschmerz.

Die genaue Lokalisation der Palpationsareale bzw. -punkte wird in den folgenden Tabellen 6 bis 8 angegeben.

Tab. 6: Palpation der Kiefergelenke

| Struktur               | Lokalisation   |
|------------------------|--|
| lateraler Kondylenpol  | anterior des Tragus über dem Kiefergelenk, der Untersuchte wird gebeten, den Kiefer leicht zu öffnen, bis die Translation des Kondylus zu spüren ist   |
| posteriores Attachment | mit dem kleinem Finger vom Gehörgang aus zu palpieren, der Untersuchte wird gebeten, den Kiefer leicht zu öffnen, die Kieferbewegungen sollten mit den kleinen Fingern gefühlt werden können, bei Einnahme der maximalen Okklusion wird erst rechts, dann links Druck ausgeübt |

*Tab. 7: Extraorale Palpation der Muskulatur*

| <b>Muskel</b>           | <b>Lokalisation</b>  |
|-------------------------|--|
| M. temporalis posterior | hinter und direkt über dem Ohr   |
| M. temporalis medialis  | in der Vertiefung 4-5 cm lateral des lateralen Randes der Augenbrauen  |
| M. temporalis anterior  | über der Fossa infratemporalis, oberhalb des Proc. zygomaticus   |
| M. masseter - Ursprung  | ca. 1 cm vor dem Kiefergelenk, unmittelbar unter dem Arcus zygomaticus bis zur anterioren Grenze des Muskels palpieren                         |
| M. masseter - Bauch     | unterhalb des Jochbogens am vorderen Rand des Muskels rückwärts zum Kieferwinkel auf einer 2 Finger breiten Spur                               |
| M. masseter - Ansatz    | ca. 1 cm oberhalb und vor dem Kieferwinkel   |
| Regio retromandibularis | Region zwischen dem Ansatz des M. sternocleidomastoideus und Hinterrand des Unterkiefers, der Untersuchte streckt den Kopf etwas nach hinten   |
| Regio submandibularis   | palpiert wird der 2 cm vor dem Kieferwinkel liegende Bereich, Schmerzen sollen zwischen muskulärem und nodulärem Ursprung differenziert werden |

*Tab. 8: intraorale Palpation der Muskulatur*

| <b>Struktur</b>          | <b>Lokalisation</b>  |
|--------------------------|--|
| M. pteryoideus lateralis | bei leicht geöffnetem Unterkiefer soll dieser in Richtung der zu untersuchenden Seite geschoben werden, der Zeigefinger wird lateral des tuber maxillae, oberhalb des letzten Oberkiefermolaren gelegt und nach hinten, oben und medial vorgeschoben         |
| Temporalissehne          | im Anschluss an die Palpation des M. pteryoideus lateralis wird der Zeigefinger nach lateral in Richtung Proc. coronoideus gedreht und entlang der anterioren Kante des Processus nach oben geführt, die oberste Stelle des Processus soll abgetastet werden |

### **3.2.2.4 Okklusionsprüfung**

Zusätzlich zu den RDC/TMD wird in einer klinischen Okklusionsprüfung geprüft, ob die Interkuspitationsposition (IP) stabil ist und ob Infraokklusionen im Seitenzahngelb vorliegen. Sind die Unterkieferpositionen in maximaler und zentrischer Okklusion nicht identisch, wird die resultierende Gleitbewegung in mm gemessen. Frühkontakte werden mit Shimstockfolie (7-10 µm) eruiert. Balanceinterferenzen werden durch okklusionsgeführte Lateral- und Protrusionsbewegungen ermittelt.



### **3.2.2.5 Parafunktionen**

Parafunktionen sind Nebenfunktionen des craniomandibulären Systems und treten als Knirschen, Pressen, Zungenpressen und Lippenbeißen in Erscheinung. Unter Bruxismus werden definitionsgemäß Parafunktionen mit unphysiologischen Auswirkungen an Zähnen, Parodontium, Kaumuskulatur und Kiefergelenken verstanden [1]. Schliffacetten Grad IIb und III werden als Hinweis auf Bruxismus gewertet (s. Kap 3.1.1). Auch keilförmige Defekte, parodontale Veränderungen und Zahnlockerungen können auf das Vorhandensein von Bruxismus hinweisen.

### **3.2.3 Helkimo-Index**

Um die in der klinischen Funktionsanalyse diagnostizierten Funktionsstörungen und gemessenen Werte zusammenzufassen und das Ausmaß der Dysfunktion bestimmen und in den Gruppen vergleichen zu können, kommt der klinische Dysfunktionsindex von HELKIMO (1974) zur Anwendung.

Fünf typische Symptome funktioneller Störungen -

1. Eingeschränkter Bewegungsspielraum des Unterkiefers;
2. Gestörte Kiefergelenkfunktion;
3. Muskelschmerzen;
4. Kiefergelenksschmerzen;
5. Schmerzen bei Bewegung des Unterkiefers –

werden je nach Ausprägung mit einem Punktwert gewichtet (0= ohne Symptom; 1= gering ausgeprägtes Symptom; 5= schwer ausgeprägtes Symptom). Werden die Punkte addiert, kann die Einordnung in eine der sechs Dysfunktionsgruppen (0-6) erfolgen. Die genaue Einteilung findet sich im Anhang (s. S. 87)

### 3.2.4 Therapeutische Maßnahmen im Crossover-Design

In der vorliegenden Studie sollte eine eher als passiv einzustufende Therapiemaßnahme (Äquilibrationsschiene) mit einer aktiven Therapieform (Selbsttherapie) in einem **Zwei-Perioden-Crossover-Design** verglichen werden. Die Patienten erhielten in zufälliger Reihenfolge nacheinander beide Behandlungen. Gruppe 1 erhielt zuerst (Periode 1) die Äquilibrationsschiene und führte anschließend die Selbsttherapie durch (Periode 2). In Gruppe 2 war es umgekehrt.

Der Vorteil des Crossover-Designs im Vergleich zum Parallelgruppen-Design besteht darin, dass geringere Stichprobenumfänge notwendig sind, da die intraindividuelle Variabilität (d.h. die Variabilität innerhalb der Gruppe) meist wesentlich geringer ist als die interindividuelle Variabilität. Jeder Patient bildet somit seine eigene Kontrollgruppe, da er beide Behandlungen erhält. Das Crossover-Design kann nur bei Studien angewendet werden, in denen der Akuteffekt ausgewählter Therapiemaßnahmen auf chronisch Erkrankte gemessen werden soll [124]. Die Therapiemaßnahmen müssen entbehrlich bzw. reversibel sein.

Dieses Design kann jedoch nur zur Anwendung kommen, wenn mögliche Carry-over-Effekte wie der Periodeneffekt (Zeittrend) und der Nachwirkungseffekt der vorangegangenen Therapie ausgeschlossen werden können.

(Carry-over-Effekt = Periodeneffekt + Nachwirkungseffekt).

Bei Vorliegen solcher Effekte muss die Applikation der jeweiligen Behandlung in der zweiten Periode in Frage gestellt werden und nur die erste Periode ist auswertbar (dieser Fall entspricht dann wieder dem Parallelgruppen-Design).

Der Vergleich mit der vorhandenen **Kontrollgruppe** soll zeigen, ob die angewendeten Therapien überhaupt einen Einfluss auf das Symptom Tinnitus haben.

#### 3.2.4.1 Äquilibrationsschiene

Die Äquilibrationsschiene soll über eine Stabilisierung der Okklusion zur Relaxierung der Kaumuskulatur und Entlastung der Kiefergelenke beitragen. Sie wird in Gelenkzentrik gefertigt.

Den Patienten wurde für 6 Wochen das nächtliche Tragen einer Äquilibrationsschiene verordnet. Während dieses Zeitraumes waren die Patienten aufgefordert, auf einem spe-

ziellen Tagebuchblatt (s. Anhang S. 89) mittels Visueller Analogskalen (VAS) wöchentlich die Wirkung der Schiene auf den Tinnitus, die Kaumuskulatur und die Kiefergelenke einzuschätzen.

#### **3.2.4.2 Selbsttherapie**

Unter Selbsttherapie sind solche Behandlungsmaßnahmen zusammengefasst, die der Patient nach ausführlicher Instruktion selbständig zu Hause durchführen kann. Dazu gehört die Wärmebehandlung und Massage verspannter, druckdolenter Kaumuskeln und eine Anleitung und Motivation zur Selbstbeobachtung, um unbewusste muskuläre Verspannungen zu reduzieren.

Während der Selbsttherapie-Phase sollten auf einem zweiten Tagebuchblatt (s. Anhang S. 88) wöchentlich anhand von VAS die Auswirkungen der unternommenen Maßnahmen auf den Tinnitus, die Kaumuskulatur und die Kiefergelenke beurteilt werden.

Abbildung 2 veranschaulicht das **Studiendesign** und zeigt den genauen Zeitablauf von Untersuchungen, angewendeten Messinstrumenten und Therapiemitteln.

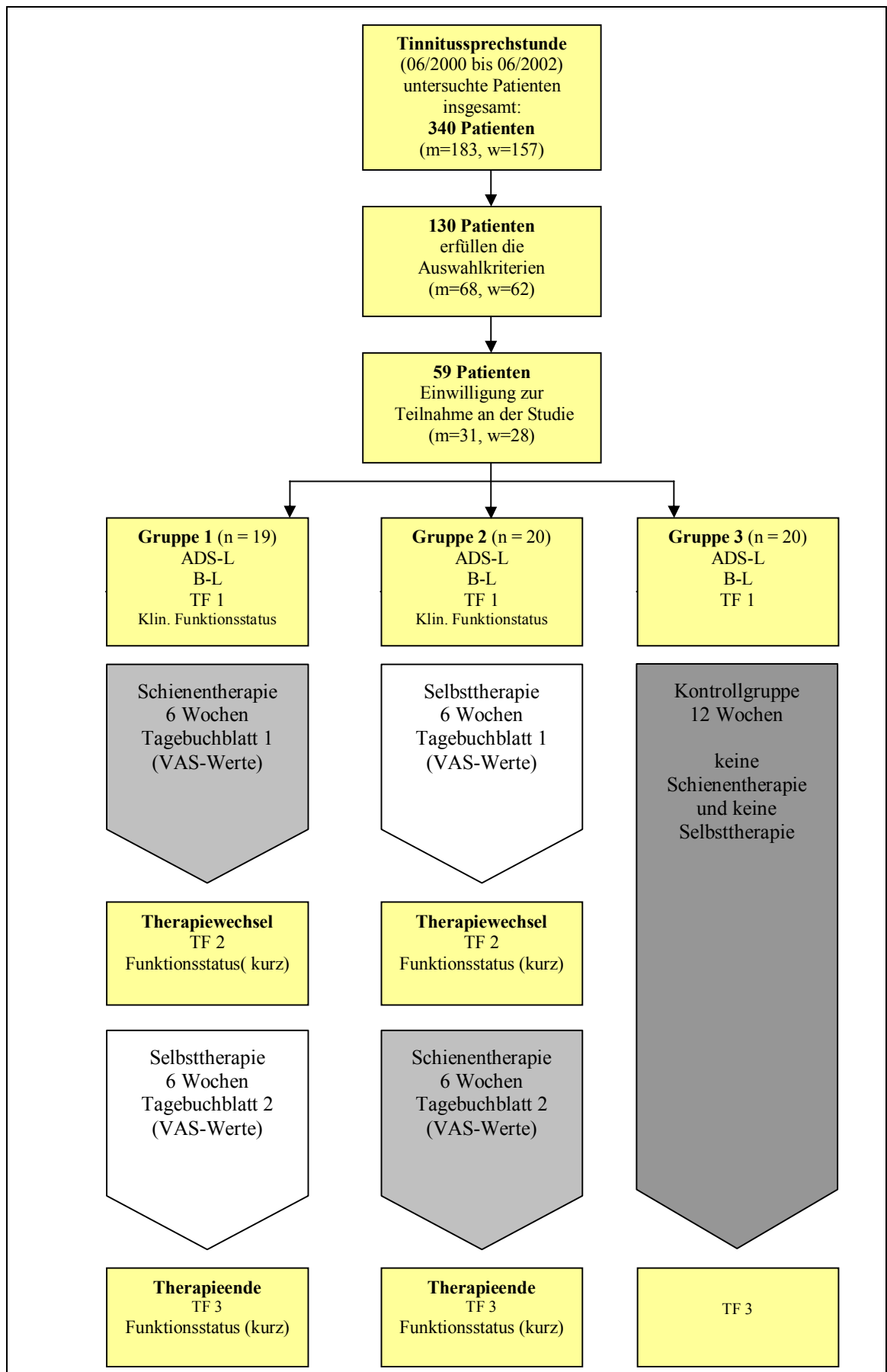


Abb. 2: Studiendesign

### 3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Statistikprogrammen SPSS 10.0, 12.0 und StatXact 5. Die jeweilige Testung der Paarvergleiche erfolgte nach dem Abschlusstestprinzip. Damit garantiert die Testprozedur den Gesamtfehler erster Art von 5% (Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ).

Um Unterschiede zu analysieren, wurden quantitative Daten mit dem nonparametrischen U-Test nach Mann und Whitney und dem Kruskal-Wallis-Test untersucht.

Um signifikante Veränderungen über den gesamten Beobachtungszeitraum feststellen zu können, wurde in den Gruppen 1 und 2 der Friedman-Test herangezogen, in Gruppe 3 (Kontrollgruppe) der Wilcoxon-Test.

Der Vergleich qualitativer Daten erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Zur Prüfung von Übereinstimmungen in Kreuztabellen kam der Kappa-Koeffizient zur Anwendung [108]. Der McNemar-Test wurde verwendet, um Veränderungen abhängiger nominaler Daten zu testen.

Das besondere Problem der Crossover-Studien besteht im Vergleich der beiden Behandlungen über den gesamten Beobachtungszeitraum. Ihre Wirkungen können durch einen Zeittrend oder einen Nachwirkungseffekt der vorangegangenen Therapie überlagert sein (Carry-over-Effekt = Periodeneffekt + Nachwirkungseffekt). In einem SAS-Macro nach Brunner wurde unter Benutzung von nichtparametrischen Modellen auf das Vorhandensein dieser Effekte getestet [11] und anschließend der Behandlungseffekt bestimmt.