

2 Methodik

Die Messung des intraokularen Druckes erfolgte im Rahmen dieser Arbeit mittels Applanationstonometrie nach Goldmann sowie mit dem automatischen Selbsttonometer „Ocuton S“ der Firma EPSA, Elektronik- und Präzisionsbau Saalfeld.

2.1 Prinzip der Applanationstonometrie nach Goldmann

Die Applanationstonometrie nach Goldmann wird am sitzenden Patienten vorgenommen. Die Hornhautoberfläche wird lokal anästhesiert mit einem Tropfen Oxybuprocain 0,4% Augentropfen und mit Fluoreszein gefärbt. Alternativ können Fertigrezepturen, die Lokalanästhetikum und Fluoreszein in einer Lösung enthalten, eingesetzt werden (z.B. Thilorbin Augentropfen).

Bei dem eigentlichen Messvorgang wird die Hornhautoberfläche durch ein herangeführtes Messkörperchen abgeplattet und dadurch Druck auf den Augapfel ausgeübt. Die zur Applanation führende Kraft wird über eine verstellbare Gewichtstrommel auf den Messarm übertragen. Der Stelling der Gewichtstrommel ist skaliert von 0 bis 80 mmHg.

Bei Beobachtung im Blaulicht der Spaltlampe wird durch die Fluoreszeinfärbung der Tränenmeniskus an der Grenzfläche zwischen Messkörperchen und abgeplatteter Hornhautoberfläche sichtbar gemacht. Das Messkörperchen stellt durch seine optische Gestaltung mit zwei eingearbeiteten Prismen den Tränenmeniskus in Form von zwei Halbringen dar. Das Ausmaß der Abplattung der Hornhaut wird durch Verschiebung der beiden Halbringe sichtbar gemacht. Wenn die vorgeschriebene Abplattung erreicht ist, gehen die inneren Ränder der beiden Halbringe ineinander über (Abbildung 1).

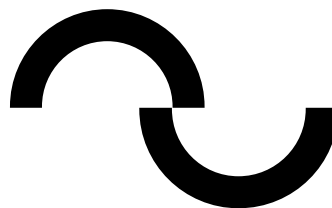


Abb. 1: Korrekte Abbildung der Fluoreszein-Menisken bei Tonometrie nach Goldmann

Dann beträgt die applanierte Hornhautfläche genau $7,35 \text{ mm}^2$. Die für diese definierte Abplattung der Hornhaut erforderliche Kraft ist gemäß Imbert-Fickschem Gesetz direkt dem IOD proportional. Dieser kann an der entsprechend geteilten Skala des Tonometers direkt abgelesen werden.

Auch die Applanationstonometrie unterliegt einer Reihe von Fehlereinflüssen. Die Rigidität der Bulbushäute und insbesondere der Hornhaut beeinflussen beispielsweise die zur Abplattung erforderliche Kraft ebenso wie die Adhäsionskräfte zwischen Tränenfilm, Hornhautoberfläche und Messkörperchen.

Bei der nach Goldmann definierten kreisförmigen Applanationsfläche mit $3,06 \text{ mm}$ Durchmesser sind diese Fehler in ihrer Summe bereits weitgehend minimiert.

Die Applanationstonometrie nach Goldmann und die von ihr abgeleitete Handapplanationstonometrie nach Draeger stellen die Standardverfahren der nichtinvasiven Messung des IOD dar (Draeger [et al.] 1993, 32).

2.2 Prinzip der Selbsttonometrie mit dem Selbsttonometer „Ocuton S“

Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Selbsttonometer „Ocuton S“ arbeitet nach dem von einer Arbeitsgruppe um Professor Draeger entwickelten Verfahren zur automatischen Selbsttonometrie.

Das Verfahren beruht ebenfalls auf dem Applanationsprinzip. Die Messung der Applanationsfläche erfolgt opto-elektronisch. Das Applanationskörperchen ist in Form eines mehrflächigen Prismas gestaltet, wobei die applanierende Fläche in den Prismenstrahlengang einbezogen ist. Das vom Lichtemitter des Messsystems ausgesendete Licht wird durch das Messprisma applanationsabhängig zu einem lichtempfindlichen Messwandler zurückgesendet.

Wenn keine Applanation erfolgt, so grenzt die Applanationsfläche des Messprismas optisch an Luft. Während der Applanation kommt es zu einer optischen Grenzfläche mit Tränenflüssigkeit oder Hornhaut.

Der Grenzwinkel der Totalreflexion (α_T) folgt dem Snelliusschen Brechungsgesetz mit $\sin \alpha_T = n_2/n_1$. Dabei ist n_1 die Brechzahl des optisch dichteren Mediums und n_2 die Brechzahl des optisch dünneren Mediums. Da die Brechzahl des Messprismas konstant bleibt, ist der Grenzwinkel der Totalreflexion abhängig von der Brechzahl des zweiten optischen Mediums.

Die Geometrie des Messprismas ist so gestaltet, dass ohne Kontakt mit Hornhaut oder Tränenflüssigkeit an der Applanationsfläche Totalreflexion stattfindet und praktisch das gesamte emittierte Licht zum Sensor zurückgesendet wird.

Wenn das Messprisma auf die Hornhaut aufsetzt, findet an der Kontaktfläche keine Totalreflexion mehr statt. Der reflektierte Anteil des Lichtes reduziert sich proportional zur applanierten Fläche. Damit kann die applanierte Fläche opto-elektronisch exakt gemessen werden.

Zugleich wird elektronisch der Vorschub des Messprismas gesteuert und die zur Applanationsfläche der definierten Kreisfläche von 3,06 mm Durchmesser erforderliche Kraft gemessen.

Zur Selbsttonometrie ist gleichfalls eine Hornhautanästhesie, z.B. mit Oxybuprocain 0,4%-Augentropfen erforderlich. Eine Färbung des Tränenfilms mit Fluoreszein ist nicht nötig. Die Stirnstütze am Gerät wird für jeden Patienten individuell eingestellt.

Nach Einschalten des Gerätes wird der Messwert der vorangegangenen Messung angezeigt, und die Fixiermarke im Messprisma blinkt. Der Patient positioniert das Messgerät vor dem Auge, so dass die Fixiermarke zentriert wahrgenommen wird.

Durch erneutes Bedienen des Schalters wird der Messvorgang ausgelöst. Während des Messvorgangs muss die Fixiermarke ständig zentriert sichtbar bleiben. Dadurch wird das mittige Aufsetzen des Messprismas auf den Hornhautscheitel gewährleistet.

Beginn und Abschluss der Messung werden akustisch signalisiert. Der Messwert wird unmittelbar im Anschluss an die Messung in der LCD-Anzeige sichtbar.

Das Gerät verfügt über eine integrierte Logik, mit der grobe Messfehler erkannt werden, z.B. Störungen des Strahlengangs durch interponierte Wimpern. Fehler werden ebenfalls akustisch signalisiert und durch Fehler-Codes im LCD-Display angezeigt.

Zum Gerät gehört eine Aufbewahrungseinheit mit Netzanschluss. Nach erfolgter Messung wird das Gerät in der vorgesehenen Halterung platziert.

Dort erfolgen automatisch die Desinfektion des Messprismas mittels UV-Licht und die elektrische Ladung des fest eingebauten Akkumulators.

Nach jeder Messung muss die Applanationsfläche von den Rückständen des Tränenfilms gereinigt werden. Diese Rückstände könnten die optischen Eigenschaften und damit das Messergebnis beeinflussen. Zur Reinigung können herkömmliche Wattetupfer benutzt werden, Isopropanol darf zur Reinigung und Flüssig-Desinfektion eingesetzt werden.

Eine mögliche Fehlerquelle des Ocuton S liegt in der kurzen Messdauer von nur 1/10 Sekunde. Da der IOD auch pulssynchronen Schwankungen unterliegt und Lidbewegungen sowie Kontraktionen der periokulären Muskulatur zu kurzzeitigen Druckabweichungen führen können, sind mehrere Messungen zu jedem Messzeitpunkt erforderlich, um diese Fehlerursache zu eliminieren (Aggarwala 1995, 753 f.).

Bei jeder Messung wird jedoch auch durch die Applanation ein gewisses Volumen an Kammerwasser aus der Vorderkammer verdrängt. Die anschließende Messung könnte daher zu niedrige Werte anzeigen. Bei der Applanationstonometrie nach Goldmann und dem Verfahren zur Selbsttonometrie nach Draeger ist das verdrängte Volumen im Vergleich zur Impressionstonometrie deutlich geringer und damit der Fehlereinfluss mehrfach aufeinander folgender Messungen kleiner (Whitacre u. Stein 1993, 4 ff.).

Zur Verringerung des Einflusses dieser Fehlerquelle wurde die Anzahl der Messversuche mittels Selbsttonometrie zu jedem Messzeitpunkt wie folgt festgelegt: Der Patient sollte möglichst drei vom Selbsttonometer nicht als Fehler gemeldete Messwerte erhalten. Dazu musste er also mindestens drei Messversuche durchführen, er sollte jedoch nicht mehr als fünf Messversuche zu einem Zeitpunkt unternehmen, auch wenn dann weniger als drei Messwerte gewonnen werden konnten.

Bei deutlich exzentrischer Applanation der Hornhaut können falsche Messergebnisse resultieren. Eine Kontrolle der korrekten Applanation ist, neben der guten Zentrierung der Fixiermarke während der gesamten Messdauer, möglich, indem der Rückstand des Tränenfilms auf der Applanationsfläche nach der Messung betrachtet wird. Ist dieser Abdruck kreisrund und mittig auf dem Prisma, war die Zentrierung während der Messung gut.

Nicht alle sind Patienten geeignet oder in der Lage, die Selbsttonometrie zuverlässig

durchzuführen. Patienten mit schlechtem Sehvermögen oder exzentrischer Fixation können die Fixiermarke nicht hinreichend zentriert wahrnehmen. Bei Vorliegen einer engen Lidspalte oder ungünstigem Wuchs der Wimpern kann das Messprisma nicht ungestört an die Hornhaut herangeführt werden. Ausreichende manuelle und intellektuelle Fähigkeiten sind gleichfalls erforderlich, ein starker Tremor kann die Messung beispielsweise unmöglich machen.

Die Messgenauigkeit des Verfahrens und die Akzeptanz der Methode durch die Patienten sind gut untersucht (Draeger [et al.] 1993; 81 f.).

Das Selbsttonometer „Ocuton S“ ist in Deutschland als Heil- und Hilfsmittel zugelassen und verordnungsfähig im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

2.3 Prinzipien der Gewinnung von Tagesprofilen des intraokularen Druckes

Der IOD unterliegt im Tagesverlauf Schwankungen. Bei 95% der Gesunden liegt der IOD zwischen 10 und 21 mmHg, der Median der IOD-Werte Gesunder liegt bei 15 bis 16 mmHg (Leydhecker 1991, 2). Die Amplitude zwischen höchstem und niedrigstem IOD im Tagesverlauf beträgt bei Gesunden im Mittel 4-5 (3-6) mmHg (Pietruschka 1976, 58; Grehn, Mackensen 1993, 57; Pointer 1999, 45)

In der Literatur sind die Angaben über die Verteilung der Messungen über den Tag zur Gewinnung eines Tagesprofils des IOD unterschiedlich. Einige Autoren kommen zu dem Schluss, dass 3 Messungen während üblicher Sprechstundenzeiten ausreichen (Botling-Taube u. Alm 1998, 4-5). Andere Autoren fordern bis zu zweistündliche Messungen (Pfeiffer 2001, 44; Leydhecker 1991, 69; Yamagami [et. al] 1993, 649).

Da die Fragestellung dieser Arbeit auf eine mögliche praktische Anwendbarkeit unter ambulanten Bedingungen möglichst ohne Beeinträchtigung des normalen Tagesablaufs des Patienten gerichtet ist, wurden sechs Messungen im Verlauf von 24 Stunden für ein Tagesprofil erhoben. Die Messzeitpunkte unter stationären Bedingungen waren 3.00 Uhr, 7.00 Uhr, 11.00 Uhr, 15.00 Uhr, 19.00 Uhr und 23.00 Uhr.

Unter häuslichen Bedingungen sollten die Messzeitpunkte von den Patienten etwa zu den gleichen Zeiten gewählt werden. Zur Anpassung an die unterschiedlichen Tagesabläufe, z.B. bei arbeitstätigen Personen, wurden jedoch geringe Verschiebungen des

gesamten Zeitplanes zugelassen, so dass ausgehend von der morgendlichen Messung nach dem Aufwachen alle $4\pm\frac{1}{2}$ Stunden weitere Messungen durchzuführen waren.

Für die Auswertung wurde die morgendliche Messung dem Messzeitpunkt 7.00 Uhr zugeordnet, die übrigen Messzeitpunkte wurden dann analog den Messzeiten unter stationären Bedingungen zugeordnet.

Wenn beispielsweise die morgendliche Messung nach dem Aufwachen um 8.00 Uhr erfolgt war, sollte die nächste Messung 12.00 Uhr erfolgen, dann 16.00 Uhr und so weiter.

2.4 Probanden

Der Studienplan wurde durch Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Durchführung am Menschen genehmigt. In die Studie wurden freiwillige Probanden aufgenommen, die als Patienten der belegärztlichen Augenabteilung des Krankenhauses Am Rosarium Sangerhausen oder den angeschlossenen Augenarztpraxen wegen Glaukoms oder Glaukomverdacht zum IOD-Tagesprofil zugewiesen wurden. Der jüngste Teilnehmer war 19 Jahre alt, der älteste Teilnehmer 81 Jahre. Einschlusskriterium war die Fähigkeit, nach einer einmaligen Einweisung in die Handhabung des Gerätes von etwa 15 Minuten Dauer und mehreren Probemessungen unter Anleitung, selbstständig den Augendruck mit dem Gerät messen zu können.

Primäre Ausschlusskriterien waren:

- Infektionen der vorderen Augenabschnitte.
- Operative Eingriffe an den Augen in den letzten 8 Wochen.
- Änderungen einer eventuell laufenden medikamentösen antiglaukomatösen Therapie in den letzten 4 Wochen.

Als sekundäre Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Messung von deutlich erhöhten Augeninnendruckwerten (über 30 mmHg), die eine unverzügliche therapeutische Intervention erfordern, z.B. eine Therapieumstellung oder einen drucksenkenden operativen Eingriff. Eine erneute Aufnahme in die Studie wäre nach Ablauf der unter den primären Ausschlusskriterien genannten Wartezeit möglich.
- Das Auftreten lokaler Entzündungs- oder Unverträglichkeitsreaktionen.
- Wunsch des Probanden nach Abbruch der Teilnahme.

Gemäß den sekundären Ausschlusskriterien musste kein Proband aus der Studienteilnahme ausscheiden.

Eine Probandin wurde trotz IOD-Werten von mehr als 30 mmHg nicht ausgeschlossen, da sie trotz maximaler medikamentöser Therapie einen operativen Eingriff ablehnte und daher die Glaukomtherapie nicht geändert wurde.

2.5 Versuchsdurchführung

Die Patienten wurden über den Zweck, Inhalt und Ablauf der Studie sowie die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt. Anschließend erfolgte die Einweisung in die Selbsttonometrie mit dem automatischen Selbsttonometer „Ocuton S“ sowie die individuelle Anpassung der Stirnstütze.

Nach einer Augeninnendruckmessung durch den Untersucher führte der Patient drei bis fünf Messungen mit dem Selbsttonometer durch, wobei bei den ersten Messungen eventuelle Handhabungsfehler durch den Untersucher korrigiert wurden.

Wenn der Patient mehrere vergleichbare Messwerte (größte Differenz zwischen den einzelnen Messwerten nicht mehr als 6 mmHg) ermitteln konnte und er sich subjektiv sicher genug in der Durchführung der Messung fühlte, erfolgte die Aufnahme in die Studie. Dem Patienten wurde das Messprotokoll ausgehändigt.

Mit Blick auf die angestrebte praktische Verwendbarkeit der Ergebnisse der Arbeit wurden Patienten, die nach dieser einmaligen Einweisung keine ausreichende Sicherheit bei der Selbsttonometrie erlangten, nicht in die Studie eingeschlossen.

Bei den Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurde am Folgetag das IOD-Tagesprofil unter stationären Bedingungen erhoben. Zu den genannten Messzeitpunkten erfolgte die Tonometrie nach Goldmann durch den Untersucher. Der vom Untersucher gemessene IOD wurde getrennt dokumentiert und dem Patienten nicht bekannt gegeben. Anschließend erfolgte die Selbsttonometrie durch den Patienten, der seine Messwerte auf Teil 1 des Protokolls (siehe Abb. 10, Anhang, S. 50) eintrug. Die Messwerte nach Goldmann wurden später bei den entsprechenden Messzeiten eingetragen.

Für die Selbsttonometrie unter häuslichen Bedingungen wurde das Ocuton S zusammen mit Teil 2 des Messprotokolls leihweise dem Patienten überlassen (vgl. Abb. 10, Anhang, S. 50). Dazu wurden dem Patienten mehrere Einmaldosen Oxybuprocain

zur Hornhutanästhesie ausgehändigt. Der Patient wurde aufgefordert, an einem der drei auf die Entlassung folgenden Tage ein IOD-Tagesprofil gemäß Protokoll zu ermitteln und die Werte aufzuzeichnen.

Bei Rückgabe des Gerätes und des zweiten Teils des Messprotokolls sollte abschließend die Frage beantwortet werden, ob der Patient ein solches ambulantes Tagesprofil erneut durchführen würde, wenn sein behandelnder Augenarzt dies für indiziert hält. Das entsprechende Feld des Protokolls wurde dazu angekreuzt (vgl. Abb. 10, Anhang, S. 50).

2.6 Kriterien

Für die Beurteilung der Äquivalenz der Messverfahren ist die Definition der zulässigen Abweichung der mit den verschiedenen Messverfahren ermittelten Werte des IOD erforderlich.

Eine vollständige Übereinstimmung der Messwerte zwischen den Messverfahren ist nicht zu erwarten. Einerseits unterliegt der intraokulare Druck wie andere biologische Größen zeitlichen Schwankungen. Andererseits beeinflusst die Messung selbst den zu messenden Wert.

Whitacre und Stein (1993) zählen viele Einflussfaktoren auf, die zu Abweichungen bei IOD-Messungen mittels Applanationstonometrie führen. Auch die Messung durch verschiedene Ärzte führt zu unterschiedlichen Messwerten.

Das Selbsttonometer Ocuton S lieferte in bisher veröffentlichten Arbeiten etwas höhere IOD-Werte im Vergleich zu Messungen mit Handapplanationstonometern. Deutsch et al. gaben die Differenz zur Tonometrie nach Goldmann als Absolutglied der Regressionsgleichung mit 1,41 mmHg an (Deutsch 1993, 166). Kothy et al. fanden abhängig vom Messzeitpunkt positive oder negative Differenzen zwischen den mittels Tonometrie nach Goldmann oder Selbsttonometrie ermittelten IOD-Werten (Kothy [et al.] 2001, 294 – 296).

Die zulässige Differenz zwischen beiden Messverfahren für Gleichwertigkeit wurde für diese Arbeit mit 2 mmHg festgelegt. Da die Messwerte sowohl bei der Tonometrie nach Goldmann als auch bei der Selbsttonometrie mittels Ocuton S in ganzzahligen mmHg abgelesen werden, entspricht die zulässige Differenz damit der Addition von jeweils einem Skalenteil Messfehler für beide Messverfahren.

2.7 Statistische Methoden

Ein Paarvergleich der Messmethoden auf Gleichheit ist nicht für die Fragestellung dieser Arbeit geeignet.

Da eine Differenz zwischen beiden Messverfahren von bis zu 2 mmHg als zulässig angesehen werden soll, könnte selbst eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Verfahren akzeptiert werden, wenn diese mit hinreichender statistischer Sicherheit nicht größer als 2 mmHg wäre.

Andererseits bedeutet das Fehlen einer statistisch signifikanten Differenz zwischen den Messmethoden nicht das Vorliegen von Gleichwertigkeit der Messmethoden.

Auch ein Test auf das Vorliegen einer definierten, vorher festgelegten Differenz ist nicht geeignet, die hier vorliegende Fragestellung zu beantworten, da die als zulässig festgelegte Abweichung beider Messverfahren einen Wertebereich von -2 mmHg bis $+2$ mmHg einschließt. Es ist nicht zulässig, einen beliebigen Wert aus diesem Bereich auszuwählen und nach dem daraus resultierenden Testergebnis auf das Vorliegen oder Fehlen von Vergleichbarkeit zu schließen.

Das Testverfahren auf Basis überschneidender und gemeinsamer Konfidenzintervalle wäre zwar zur Prüfung auf das Vorliegen von Äquivalenz geeignet, wenn eine Abweichung von -2 bis $+2$ mmHg vorliegt (Tryon 2001). Allerdings erfolgt hier zunächst ein Test auf das Nichtvorliegen einer statistisch signifikanten Differenz. Wenn eine signifikante Differenz vorliegt, wird nach diesem Test das Vorliegen von Äquivalenz abgelehnt, auch wenn die Differenz der Messmethoden nicht größer ist als gefordert. Damit ist es im Rahmen dieser Arbeit gleichfalls ungeeignet.

Als geeignetes Testverfahren für die Fragestellungen dieser Arbeit steht die zweifach einseitige Testmethode nach Schuirmann (Schuirmann, 1990) zur Verfügung.

Dabei werden zwei Nullhypothesen formuliert:

H_{01} : Gemessene mittlere Differenz \leq zulässige negative Differenz ($\bar{\Delta}_{\text{mess}} \leq \Delta_{\text{min}}$)

H_{02} : Gemessene mittlere Differenz \geq zulässige positive Differenz ($\bar{\Delta}_{\text{mess}} \geq \Delta_{\text{max}}$)

Bei Ablehnung beider Nullhypothesen ist die Alternativhypothese zu akzeptieren:

H_A : zulässige negative Differenz < Gemessene mittlere Differenz < zulässige positive Differenz. Das ist gleichbedeutend mit der Formulierung: Betrag der gemessenen mittleren Differenz < Betrag der zulässigen Differenz ($\Delta_{\min} < \bar{\Delta}_{\text{mess}} < \Delta_{\max} \equiv |\bar{\Delta}_{\text{mess}}| < |\Delta_{\min/\max}|$)

Nur die gleichzeitige Ablehnung beider Nullhypothesen H_{01} und H_{02} berechtigt zur Annahme der Alternativhypothese H_A .

Die Annahme der Alternativhypothese bedeutet, dass die gemessene Differenz der Messverfahren mit ausreichender statistischer Sicherheit innerhalb der vorgegebenen Grenzen der zulässigen Differenz liegt.

Die gepaarten Mittelwertvergleiche zur Prüfung auf signifikantes Unter- oder Überschreiten der zulässigen Differenzen erfolgt jeweils mittels zweier einseitiger T-Tests für verbundene Stichproben.

Bei der Entscheidung über Annahme oder Ablehnung der Nullhypothesen ist zu beachten, dass in dieser Arbeit mehrere inhaltlich verbundene Stichprobenvergleiche paarweise durchgeführt werden sollen. Deshalb muss das erforderliche Signifikanzniveau α korrigiert werden, da mit der Anzahl der Vergleiche innerhalb einer Untersuchung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Fehlern 1. Art zunimmt.

Die Bonferroni-Korrektur ist ein geeignetes Verfahren zu Korrektur des Signifikanzniveaus. Dabei wird das geforderte Signifikanzniveau α durch die Anzahl der durchgeführten Einzelvergleiche dividiert. Wenn in jedem einzelnen Vergleich das nach Bonferroni korrigierte erforderliche Signifikanzniveau α_{korrr} eingehalten wird, dann gilt das ursprüngliche Signifikanzniveau für die gesamte Untersuchung als eingehalten.

Auch die Grenzen der $(1-\alpha)$ -Konfidenzintervalle für die geschätzten Differenzen zwischen den Ergebnissen der einzelnen Messverfahren müssen entsprechend nach Bonferroni korrigiert werden. Für die Untersuchung der Differenzen zwischen drei Messmethoden sind dementsprechend statt der $(1-0,05)$ -Konfidenzintervalle die $(1-0,166)$ -Konfidenzintervalle zu ermitteln.

Eine im Vorfeld der Untersuchung durchgeführte Fallzahlschätzung ergab, dass eine Fallzahl von 50 Probanden ausreichen sollte, um eine aussagekräftige statistische Analyse zu ermöglichen (Power > 80%, $\alpha=0,05$).

Für die Berechnung der Prüfstatistiken und die grafische Darstellung der Ergebnisse wurden Microsoft® Excel X 10.1.5 für Mac® und StatView® 5.1 eingesetzt. Die Fallzahlschätzung erfolgte mit n-query Advisor® 5.0 für Windows.