

Teil 1

# Innovative Verfahren in der konservativen Parodontitis-/Periimplantitistherapie

| Univ.-Prof. Dr. Wolf-Dieter Grimm, Sandra Sternemann, Dr. Marco Alexander Vukovic, Katharina Schaper

In der klinisch kontrollierten mikrobiologischen prospektiven und randomisierten Studie wird die Effektivität eines Behandlungskonzepts zur Dekontamination biofilmbesiedelter Wurzeloberflächen mit niedrigabrasiver Pulverstrahltechnik (AIR N GO PERIO®) im Vergleich zum Einsatz der Ultraschalltechnik (NEWTRON-Technologie®) dargestellt.

Die Zielstellung dieser Studie bestand darin, die klinischen und mikrobiologischen Ergebnisse während der konservativen Parodontitis-/Periimplantitistherapie mit einem niedrigabrasiven subgingivalen Pulverstrahlssystem, dem AIR-N-GO PERIO®, im Vergleich zu der Ultraschall Newtron® Technologie über einen Zeitraum von drei Monaten an insgesamt 60 Patienten zu bewerten.

## Einleitung und Literaturüberblick

Parodontale und periimplantäre Erkrankungen sind chronische opportunistische Infektionen, bewiesen durch die bahnbrechenden Untersuchungen von Loe et al. (1986) und Page (1999), des Zahnhalteapparats bzw. der periimplantären Strukturen, die durch eine Destruktion des Parodonts bzw. der implantären Osseointegration gekennzeichnet sind.

Diese opportunistischen Infektionen werden durch ein überwiegend gramnegatives, anaerobes Keimspektrum hervorgerufen, das sich als komplexer subgingivaler Biofilm darstellt (Kolenbrander et al. 2002, Kornman 2010). Als Folge der persistierenden Entzündung ist der fortschreitende Verlust von parodontalem Gewebe und Attachment bzw. eine progressive Auflösung

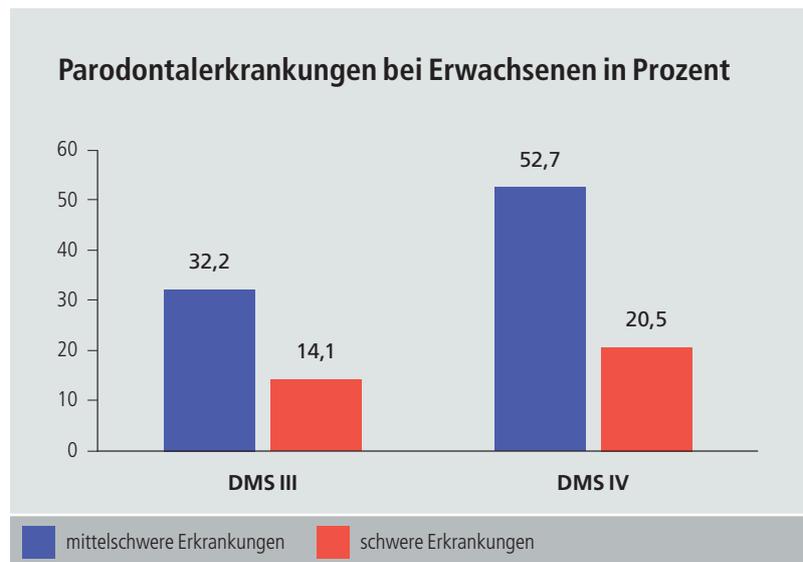


Abb. 1: Entwicklung der mittelschweren und schweren Parodontalerkrankungen bei 35- bis 44-jährigen Erwachsenen von 1997 bis 2007 in Prozent (vgl. Dritte und Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie [DMS III, IV] des Instituts der Deutschen Zahnärzte [IDZ] im Auftrag der Bundeszahnärztekammer und der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung, November 2006).

der periimplantären Osseointegration zu beobachten.

Die Parodontitis ist in Übereinstimmung mit internationalen epidemiologischen Untersuchungen der Hauptgrund für den Zahnverlust nach dem 35. Lebensjahr.

Ausgehend von epidemiologischen Studien (Abb. 1) liegt die Prävalenz der chronischen marginalen Parodontitis

der erwachsenen Bevölkerung über 35 Jahren in Deutschland bei circa 40 bis 45 Prozent, wobei circa 53 Prozent dieser Altersgruppe an einer mittelschweren und circa 21 Prozent an einer schweren Form der Parodontitis leiden. Aber auch bei 15-jährigen Jugendlichen konnten bereits mittelschwere (ca. 13 Prozent) sowie schwere (ca. ein Prozent) Formen der Parodont-

## Risikofaktorenorientierte parodontale/periimplantäre Therapiestrategie

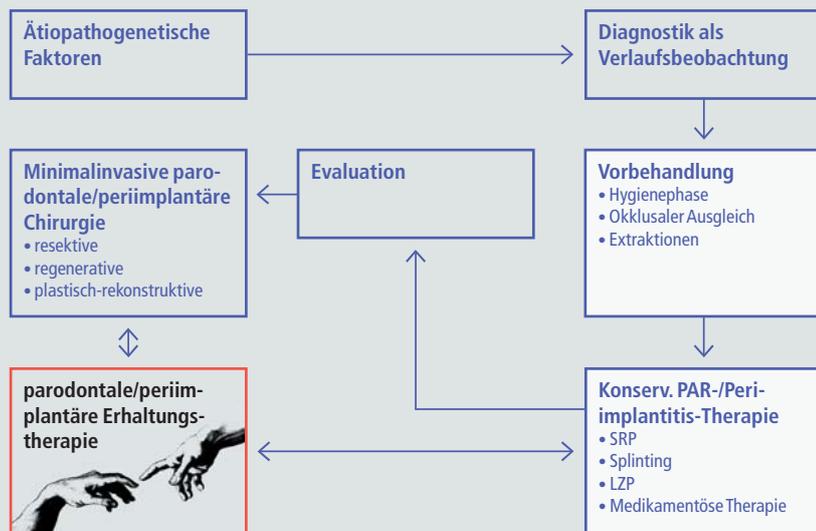


Abb. 2: Risikofaktorenorientierte parodontologische/periimplantäre Therapiestrategie (Grimm 2000).

titis beobachtet werden. Bei älteren Menschen (Senioren) weist fast jeder Zweite entzündlich-destruktive Veränderungen (mittelschwer/schwer) des Zahnhalteapparates auf (DMS, 2006). Diese Untersuchungsergebnisse werden von epidemiologischen Erhebungen der American Academy of Periodontology bestätigt, die circa 57 Prozent aller Zahnverluste der marginalen Parodontitis im Verhältnis zu anderen Ursachen zuweisen (AAP, 2005).

Die jährlichen Behandlungskosten beziffern sich in Deutschland auf circa 500 Millionen EUR (Pretzl et al. 2009). Diese Zahlen beinhalten keine Therapiekosten für mit Parodontitis mittelbar und unmittelbar assoziierte Krankheitsbilder wie Diabetes, Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sowie des Respirationstrakts. Daraus lässt sich ableiten, dass die chronische marginale Parodontitis gesundheitspolitisch einen hohen Kostenfaktor für Krankenkassen und andere Versicherungsträger darstellt. Innerhalb dieser Therapiekosten nimmt die antiinfektiöse konservative Parodontaltherapie den höchsten Anteil zur Behandlung der chronischen marginalen Parodontitis in Anspruch.

Bei Betrachtung der aktuellen Literatur zeigt sich eine vergleichbar hohe Periimplantitis-Prävalenz. So konnten Roos-Jansäker et al. (2006) in einer

repräsentativen Langzeituntersuchung an 218 Patienten mit insgesamt 999 Implantaten eine Periimplantitis an 16 Prozent der Patienten und 6,6 Prozent der Implantate nachweisen. Unterstrichen werden diese Daten durch Ferreira et al. (2006) mit einer periimplantären Mukositisrate von 64,6 Prozent und einer Periimplantitis-Prävalenz von 8,9 Prozent in ihren Untersuchungen. Ursachen für diese hohe Periimplantitis-Prävalenz sind:

- die anatomisch-morphologische Situation nach Implantatinsertion
- die Implantatoberflächeneigenschaften mit der chemischen Zusammensetzung, der Mikrostruktur und der unterschiedlichen Abutmentgestaltung.

Dieser Situation, eine gegenwärtig stetig anwachsende Periimplantitis-Prävalenz, vor allem bedingt durch die jährlich zunehmenden Zahlen der Implantatinsertion und einer zunehmend älter werdenden Patientenpopulation (siehe IDZ-Studie 2006), steht das völlige Fehlen einer effizienten Periimplantitistherapie gegenüber.

Dagegen kann durch eine kausale Therapie (Abb. 2) eine Progression dieser Erkrankungen verhindert werden (Grimm 2000, Sastravaha et al. 2004). Daher ist die mechanische supra- und subgingivale Zahnstein- und Plaqueentfernung

# FÜR LEICHTES MODELLIEREN



## EASE-IT™ Komposit-Erwärmer

Hochviskose Komposite sind zum Teil schwer aus der Compule bzw. Komposit-Spritze auszubringen. Dadurch erschwert sich ebenfalls die Adaption sowie das Modellieren in der Kavität.

### EASE-IT™

- verbessert die Fließbarkeit und erleichtert die Adaption in dünnen Schichten
- gibt sogar körnigeren Materialien eine glatte und gleichmäßige Konsistenz
- reduziert das Risiko der Entstehung von Zwischenräumen sowie die Einlagerung von Luftblasen beim Füllen der Kavität

### Infokontakt

Tel. 0 171 7717937 • kg@ronvig.com

**RØNVIG** Dental Mfg. A/S

Gl. Vejlevej 59 • DK-8721 Daugaard • Tel.: +45 70 23 34 11  
Fax: +45 76 74 07 98 • email: export@ronvig.com

www.ronvig.com



Abb. 3: AIR-N-GO SUPRA® Airpolisher zum Luftturbinenanschluss.

das primäre Ziel der initialen Therapie dieser opportunistischen Infektionen, die auf eine Zerstörung des subgingivalen Biofilms sowie eine Minimierung der pathogenen Keime abzielt. Durch Scaling und Wurzel- bzw. Implantatoberflächenglättung können Konkremente, bakterielle Biofilme und Endotoxine effektiv von diesen Oberflächen entfernt werden. Bisherige Instrumentierungsarten sind Hand- sowie Ultraschallscaling.

### Schallgestützte mikroabrasive Pulverstrahltherapie

Eine Weiterentwicklung dieser Instrumentierungsprinzipien stellt das von Satelec neu entwickelte AIR-N-GO®-Gerät dar. Pulverstrahlgeräte sind bereits seit Jahren im Rahmen der supragingivalen Anwendung, insbesondere bei der professionellen Zahnreinigung, erfolgreich im Einsatz (für einen Literaturüberblick siehe Petersilka 2011). Die Indikationserweiterung auf subgingivale mit Biofilm belastete Oberflächen war bisher mit erheblichen Nachteilen verbunden, da geeignete Instrumentenansätze nicht verfügbar waren und als Strahlgut ausschließlich Natriumbikarbonat-Pulver benutzt

werden konnte. Hieraus resultierte eine unzureichende Reinigungsmöglichkeit der Wurzel- bzw. der Implantatoberflächen und darüber hinaus bestand die Gefahr einer subgingivalen Emphysembildung. Diese Probleme sind mit der Entwicklung des AIR-N-GO®-Gerätes gelöst. Das unlösliche Natriumbikarbonat-Pulver wurde durch lösliches, weniger abrasiv wirkendes Glyzin-Pulver ersetzt. Die Reinigungs- bzw. Dekontaminationswirkung an Wurzeloberflächen dieser (ca. 25–68 µm großen) aus der Aminosäure Glyzin bestehenden Kristalle ist signifikant besser im Vergleich zu konventionellen Handinstrumenten und Ultraschallscalern. In einer Serie von Untersuchungen haben Petersilka et al. (2003a, b, c, d) demonstriert, dass Airpolishing mit niedrig-abrasivem Glycin-Pulver den subgingivalen Biofilm effektiv von der Wurzeloberfläche entfernt. Darüber hinaus konnte in klinischen Untersuchungen (Referenz-Literatur auf [www.airngo-concept.com](http://www.airngo-concept.com)) gezeigt werden, dass das Glyzin-Pulver im Rahmen des Strahlverfahrens keine negativen Effekte auf das umgebende Weichgewebe ausübte. Im Vergleich hierzu bewirkten konventionelle Handinstrumente eine er-

heblich höhere Traumatisierung der angrenzenden Weichgewebe.

Das Airpolishing-Gerät AIR-N-GO® der Firma Acteon™ zur supragingivalen Plaqueentfernung (Abb. 3) sowie zur minimalabrasiven subgingivalen Konkrement- und Biofilmentfernung bietet damit eine völlig neue Form der konservativen Parodontitis-/Periimplantitistherapie.

Das speziell für das subgingivale Arbeiten entwickelte AIR-N-GO PERIO®-Gerät (Abb. 4a) mit seinem subgingivalen Ansatz (Abb. 4b) und seiner neuartigen Strömungskammer (Abb. 4c) ist das Ergebnis modernster CFD-Technik (numerische Strömungstechnik). Die angrenzenden anatomischen Strukturen werden nicht gereizt, und eine gründliche Entfernung des subgingivalen Biofilms auf der Wurzeloberfläche und auf Implantatoberflächen reduziert die marginalen und periimplantären Entzündungen und beugt Knochenverlust vor. Dabei wird das langzeitgetestete subgingival anwendbare AIR-N-GO PERIO®-Pulver auf der Basis von natürlichem Glycin verwendet (Grimm 2012, 2013a, b, c, d, e).

### Zielstellung

Es sind eine Reihe von publizierten Untersuchungen verfügbar, die die klinischen Ergebnisse einer nicht chirurgischen Parodontitis-/Periimplantitistherapie von verschiedenen Schallsystemen vergleichen und unterschiedliche klinische und mikrobiologische Effektivitätsergebnisse vorlegen (Flemming et al. 2007, Wennström et al. 2011, Renvert et al. 2011, Grimm und Sternemann 2012, Grimm et al. 2012, Grimm 2014).



Abb. 4: AIR-N-GO PERIO®-Gerät der Firma Acteon™ (a) mit seinem subgingivalen Ansatz (b) und der speziell entwickelten Strömungskammer (c).

## GIP-IMPLANT

## Hohlzylinderimplantat

Geeignet für Ober- und Unterkiefer bei Atrophiegrad IV und V.

Bewährtes Q-Osteotomiekompressionsgewinde

Minimal invasiv

Einfaches Handling

Auch in Verbindung mit internem Sinuslift möglich

Zeitraum	Baseline (BL)	nach der Intervention (naI)	nach sechs Wochen (na6Wo)	nach drei Monaten (na3Mo)
Klinische Untersuchung	X	–	X	X
Mikrobiolog. Untersuchung	X	X	X	X
Therapie	X	–	–	–

Tab. 1: Zeitliche Übersicht.

Die vorliegende Untersuchung wurde als prospektive, randomisierte und mikrobiologisch kontrollierte Studie mit zwei Vergleichsgruppen angelegt. Als Bewertungskriterien wurden der Attachmentgewinn nach sechs Wochen und drei Monaten, die Veränderung der Sondierungstiefen und die Veränderung der subgingivalen Biofilmszusammensetzung ausgewählt.

Die Zielstellung dieser Studie bestand darin, die klinischen und mikrobiologischen Ergebnisse während der konservativen Parodontitis-/Periimplantitistherapie mit einem minimalabrasiven subgingivalen Pulverstrahlensystem (AIR-N-GO PERIO®) mit einem US-System (Newtron®-Technologie) zu vergleichen. Es wurden 60 Patienten, die im Ausgangsbefund eine chronische marginale Parodontitis/Periimplantitis aufwiesen, über einen Zeitraum von drei Monaten nachuntersucht.

Vor Beginn, unmittelbar nach der klinischen Intervention (nur mikrobiologische Untersuchungen), nach sechs Wochen und drei Monaten wurden die klinischen und mikrobiologischen Parameter erhoben (Tab. 1).

Für den mikrobiologischen Teil der Studie wurden mit Papierspitzen in der jeweils definierten parodontalen Tasche Bakterienproben entnommen und mittels einer molekularbiologischen Methode verglichen.

#### Materialien und Methoden Patienten

In die Studie wurden 60 Patienten (jeweils 30 Parodontitis- bzw. Periimplan-

titispatienten), die die Einschlusskriterien nach der Vorbehandlung erfüllten, einbezogen. Die Deklaration von Helsinki (nach der Novellierung der 41<sup>st</sup> World Medical Assembly, Hongkong, September 1989) bildet die Grundlage für die ethischen Erwägungen dieser klinischen Studie. Das Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Münster wurde eingeholt.

#### Vorbehandlung

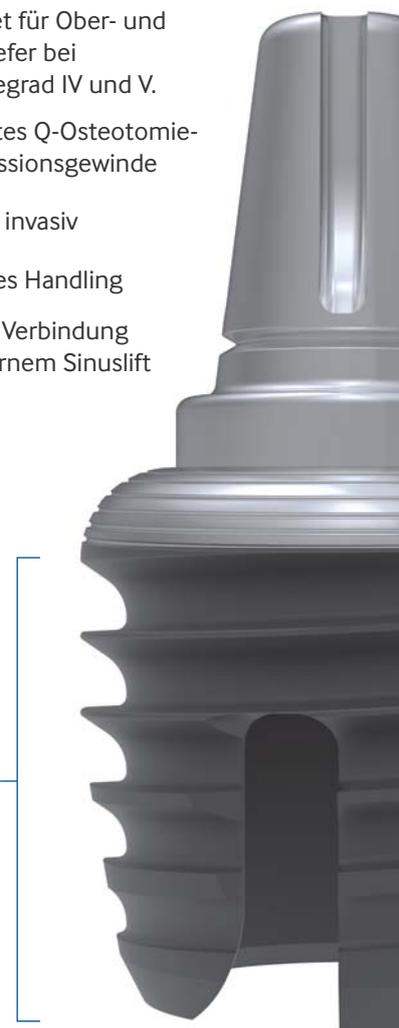
Alle Patienten wurden nach der Eingangsuntersuchung in eine Vorbehandlung eingebunden. Die Patienten erhielten Mundhygieneinstruktionen und entsprechend ihrem Bedarf ein professionelles supragingivales Debridement. Die erste Phase der Vorbehandlung erstreckte sich je nach Patient über einen Zeitraum von mindestens drei und maximal fünf Wochen (drei bis fünf Termine). Die Patienten sollten in dieser Zeit einen PI von etwa 1 aufweisen.

Die Vorbehandlung umfasste für beide Untersuchungsgruppen ein supragingivales Scaling und Polishing der Zahn- bzw. Implantatoberflächen mit dem AIR-N-GO SUPRA®.

#### Studiendesign

Es erfolgte nach dem Abschluss der Vorbehandlung eine randomisierte Zuweisung der diagnostizierten Parodontitis-/Periimplantitisfälle in die jeweilige Therapiegruppe. Die Untersuchungsgruppen I (Parodontitis) + II (Periimplantitis) – AIR-N-GO PERIO® (jeweils n = 15) erhielten ein einmaliges subgingivales Debridement an

4mm  
5mm  
6mm  
7mm



#### Q-IMPLANT®

#### Marathon

40 Stunden Praxisseminar

Leitung durch erfahrene Implantologen

Kooperation mit Universitätskliniken

2-3 Teilnehmer Teams



#### TRINON TITANIUM

Augartenstr.1 76137 Karlsruhe/Germany  
Tel: +49 721 932700 Fax: +49 721 24991  
www.trinon.com



Abb. 5 Subgingivales Scaling und Polishing der Wurzeloberflächen mit dem Satelec piezoelectric ultrasonic Kit mit sechs Paro-Spitzen (H1, H2L, H2R, H3, H4L und H4R) unter Nutzung des Newtron®-Geräteteils des Piezotome II.

allen Zähnen einschließlich der Periimplantitis-Implantate. Die Wurzel- bzw. Implantatoberflächen wurden mit dem AIR-N-GO PERIO®-Gerät instrumentiert.

Die Vergleichsgruppen III (Parodontitis) und IV (Periimplantitis) – Newtron® (jeweils n = 15) erhielten ein einmaliges subgingivales Debridement an allen Zähnen einschließlich der Periimplantitis-Implantate mit dem Satelec piezoelectric ultrasonic Kit (Abb. 5) bzw. mit dem „SATELEC piezoelectric ultrasonic tips F00702 + F00705/ F00706“.

Die im Folgenden verwendeten Kurzbezeichnungen der Untersuchungsgruppen lauten:

- Untersuchungs-/Therapiegruppe PAR + IMPLA: AIR-N-GO PERIO®
- Untersuchungs-/Therapiegruppe PAR + IMPLA: Newtron®

Alle Untersuchungen wurden gemäß dem in Tabelle 2 dargestellten Untersuchungsprotokoll durchgeführt.

Die Untersuchungen wurden wie folgt festgelegt:

„Prä“ ist der Zeitpunkt der Voruntersuchung und der Vorbehandlung. Hier wurden die geeigneten Patienten selektioniert. Der zeitliche Abstand zwischen Vor- und „Baseline“-Untersuchung hat mindestens zwei bis maximal sechs Wochen betragen. „Baseline“ (BL) ist der Zeitpunkt 0 der Studie. Hier wurde die Therapie durchgeführt. Unmittelbar nach der Intervention (naI), sechs Wochen (na6Wo) und drei Monate (na3Mo) nach Baseline fanden die Nachuntersuchungen statt. Im Folgenden werden diese Abkürzungen der einzelnen Untersuchungszeiträume benutzt.

#### Mikrobiologie

Die bakteriologischen Untersuchungen (Grimm et al. 2005) erfolgten vor der Basisuntersuchung, unmittelbar nach der therapeutischen Intervention, sechs Wochen und drei Monate nach der konservativen Parodontal-/Periimplantitistherapie in den beiden Untersuchungsgruppen durch die selektive Detektion der parodontopathogenen Markerbakterien mittels Bindung von

Gensonden (Hybridisierung). Die subgingivale Probeentnahme (Abb. 6a und b) erfolgte mit sterilen Papierspitzen nach Slots (1986) und Mombelli (1992).

Vorab wurde aus jedem Quadranten des Gebisses das Parodontium mit der tiefsten Tasche (5–6 mm oder tiefer) bzw. das Periimplantitis-Implantat nach vorausgehender Trockenlegung ausgewählt. Die Proben wurden immer vor Untersuchung der klinischen Parameter genommen. Der betreffende Zahn bzw. das Implantat wurden mit dem Luftbläser getrocknet und eine Watterolle ins Vestibulum gelegt, um eine Kontamination durch Speichel zu verhindern. Die Papierspitze wurde bis zum Taschenfundus eingeführt, dort für zehn Sekunden belassen, danach ohne eine Blutung auszulösen entfernt und sofort in das für den Test vorgesehene Proberöhrchen gegeben. Die Auswertung erfolgte gepoolt für den untersuchten Patienten. Das Proberöhrchen enthält einen Puffer, der die Aminosäuren der Bakterien für die Transportzeit konserviert. Molekularbiologische Tests wie der in unseren Untersuchungen verwendete IAI Pado-Test 4·5® des Institutes für Angewandte Immunologie (IAI, Schweiz) benutzen als Sonden synthetische kleine DNAs komplementär zu den ribosomalen RNAs, um Bakterien (wie *A. actinomycetemcomitans* (Aa), *T. forsythensis* (Tf), *P. gingivalis* (Pg), *T. denticola* (Td) zu analysieren. Das Institut für Angewandte Immunologie (IAI, Schweiz) gibt eine Sensitivität des IAI PadoTest 4·5® mit 10<sup>4</sup> Bakterien an. So stellt diese Anzahl die untere Nachweisgrenze dieses Tests dar, unter welcher ein Nachweis von Bakterien-DNS nicht möglich ist. Deswegen bedeutet ein negatives Testergebnis nicht unbedingt ein Fehlen dieser Bakterien. Weiterhin stellt die Gesamtkeimzahl (Total Bacterial Load, TBL) einen guten Indikator für die parodontale/periimplantäre Infektion dar. Ribosomale RNA-Gene (Sonden) werden zur Taxonomie und Identifikation von Bakterien eingesetzt.



Abb. 6a

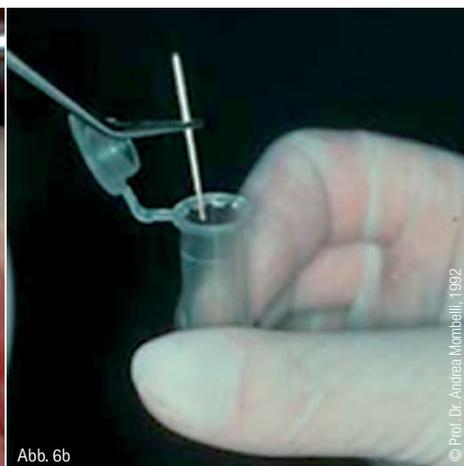


Abb. 6b

Abb. 6a und b: Die subgingivale Probeentnahme erfolgte mit sterilen endodontischen Papierspitzen nach Slots (1986) und Mombelli (1992).

Untersuchungszahn-/Implantat	STM (mm)	BOP (%)	CAL (mm)	GR (mm)
<b>AIR-N-GO PERIO®</b>				
Baseline	6,33/5,75	100/7	8,53/5,50	2,2/1,00
nach sechs Wochen	5,13/4,75	0/13	6,87/6,00	1,73/1,00
nach drei Monaten	3,73/4,50	27/17	6,2/5,75	2,47/1,25
<b>Newtron®</b>				
Baseline	5,67/5,25	87/33	7,67/5,75	2,00/0,50
nach sechs Wochen	3,66/4,50	0/13	6,06/5,50	2,40/0,75
nach drei Monaten	3,13/4,50	7/83	5,73/5,50	2,60/0,75

Tab. 2: Mittelwerte der STM-, BOP-, GR- und CAL-Werte zur Baseline-Untersuchung (BL), sechs Wochen (na6Wo) und drei Monate (na3Mo) nach therapeutischer Intervention für den mikrobiologischen Untersuchungszahn-/Implantat.

Bakterien x 10 <sup>6</sup>	Baseline	nach Intervention	nach sechs Wochen (na6Wo)	nach drei Monaten (na3Mo)
<b>AIR-N-GO PERIO®</b>				
Aa	0,71/0,04	0,002/0	0/0,42	0/0
Pg	1,72/1,99	0,03/0,38	0,63/3,15	0,02/0,70
Tf	0,98/1,19	0,02/0,07	0,39/1,88	0,03/0,60
Td	0,70/0,69	0,04/0,29	0,11/0,67	0,01/0,14
TBL	38,40/40,78	16,76/13,78	19,98/40,69	5,37/45,44
<b>Newtron®</b>				
Aa	0,73/0,20	0,07/0,05	0/0,01	0,03/0,27
Pg	0,87/2,45	0,20/0,09	0,40/0,54	0,26/1,23
Tf	0,70/2,68	0,22/0,03	0,39/0,72	0,26/1,59
Td	1,22/1,62	0,24/0,82	0,08/1,39	0,17/0,81
TBL	48,81/48,92	26,05/15,53	15,03/39,26	24,32/73,62

Tab. 3: Mittelwerte der mikrobiologischen Analyse zur Baseline-Untersuchung (BL), sechs Wochen (na6Wo) und drei Monate (na3Mo) nach therapeutischer Intervention für den mikrobiologischen Untersuchungszahn-/Implantat.

**Statistische Auswertung**

Die statistischen Tests (Vergleich der einzelnen Methoden untereinander und Tests auf Wirksamkeit der Methoden) wurden mit dem Statistikprogramm SPSS durchgeführt:

- für kategoriale Daten wurden Häufigkeitstabellen oder Kreuztabellen mit Häufigkeiten erzeugt (deskriptive Statistik)
- die induktive Auswertung erfolgte über den exakten Test nach Fisher

(für 2x2-Tabellen) und über den Chi<sup>2</sup>-Test für mehr als zwei kategoriale Ausprägungen

- für stetige Daten wurden Mediane, Quartile und der Mittelwert für die deskriptive Statistik und als grafische Unterstützung Boxplots erzeugt
- die induktive Auswertung erfolgte über den Wilcoxon-Test (auch für die Differenzen zwischen zwei Zeiträumen).

In der ZWP Zahnarzt Wirtschaft Praxis, Ausgabe 6/2014, folgt der zweite und letzte Teil des Fachbeitrags mit Auswertung der Studienergebnisse.



Univ.-Prof.  
Dr. Wolf-Dieter Grimm  
Infos zum Autor



Literaturliste

**kontakt.**

**Univ.-Prof. Dr. Wolf-Dieter Grimm**

DGP-Spezialist™ für Parodontologie  
Department für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Fakultät für Gesundheit  
Universität Witten/Herdecke

**Praxisteam Hasslinghausen**

Univ.-Prof. Dr. Wolf-Dieter Grimm  
Mittelstraße 70  
45549 Sprockhövel  
Tel.: 02339 911160  
wolfg@uni-wh.de  
www.ph-zahnaerzte.de

**Sandra Sternemann**

Parodontologie  
Department für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Fakultät für Gesundheit  
Universität Witten/Herdecke

**Dr. Marco Alexander Vukovic**

Praxisteam Hasslinghausen  
Sprockhövel

**Katharina Schaper**

Institut für Medizinische Statistik  
Fakultät für Gesundheit  
Universität Witten/Herdecke