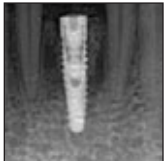


Vertikale Kammaugmentation unter Verwendung von rhPDGF-BB und bovinem Knochenmaterial: Ein Fallbericht



Daniele Cardaropoli, DDS*

In diesem Artikel wird von einem Patienten berichtet, bei dem eine vertikale Kammaugmentation erfolgte. Dazu wurde rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor-BB (rhPDGF-BB) in Kombination mit einem Gerüst aus einem deproteinisierten bovinen Knochenblock verwendet. 45 Tage nach der Extraktion eines unteren zentralen Schneidezahns wurde in die Extraktionsalveole ein wurzelförmiges NT-Osseotite-Implantat inseriert. Es lag ein vertikaler Knochendefekt von 9 mm vor, der mit einem rhPDGF-BB-getränkten Xenotransplantatblock behandelt wurde. Das Weichgewebe zeigte nach zwei Wochen eine perfekte Heilung. Nach sechs Monaten erfolgte die Wiedereröffnung. Bei der klinischen Untersuchung wurde eine vollständige Knochenregeneration festgestellt. Um das Implantat lag hartes, knochenähnliches Gewebe vor. Die Röntgenuntersuchung zeigte die Integration des bovinen Xenotransplantats in den verbliebenen Basalknochen, optimalen Knochen-Implantat-Kontakt und eine Reorganisation der Lamina dura in den interproximalen Bereichen der Nachbarzähne. Das Implantat wurde dann erfolgreich mit einer Metallkeramikkrone restauriert. Mit diesem Bericht wird die Verwendung von rhPDGF-BB in Kombination mit einem bovinen Knochenblock unterstützt, um eine anspruchsvolle vertikale Kammaugmentation beim Menschen vorzunehmen. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2009;29:273–279.)

* Privatpraxis, Turin, Italien.

Korrespondenz an: Dr. Daniele Cardaropoli, Via Baltimora 122, 10137 Turin, Italien;
 Fax: +39-011-323683; E-Mail: dacardar@tin.it

Die Insertion von osseointegrierten Implantaten ist heute eine gut prognostizierbare Standardbehandlung¹. Bei einem begrenzten Knochenvolumen ist die Implantatinsertion jedoch eventuell nur eingeschränkt möglich. Für solche Situationen sind verschiedene Techniken des Knochenaufbaus entwickelt worden. Damit können in einem ein- oder zweizeitigen Verfahren Dentalimplantate prothetisch korrekt inseriert werden^{2,3}. Bei den verschiedenen periimplantären Knochendefekten bleibt die vertikale Regeneration eines lokal stark resorbierten Alveolarkamms eine der schwierigsten Aufgaben in der Dentalimplantologie. In der Literatur werden verschiedene Techniken beschrieben, z. B. die autogene Knochen transplantation, die Distractionsosteogenese⁴ und die gesteuerte Knochenregeneration (GBR)⁵. Seit einiger Zeit gelten autogene Knochen transplantate als der „Goldstandard“ für die Knochenaugmentation⁶. Die Entnahme von autogenem Knochen führt bei den Patienten allerdings zu erhöhter Morbidität, da sie invasiv und technisch anspruchsvoll ist und dafür zwei separate Eingriffsbereiche (häufig ein extraoraler Spenderbereich) erforderlich sind. Außerdem wurde in Fällen von vertikalen Augmentationen von

einer Resorption des transplantierten autogenen Knochens von bis zu 50 % berichtet⁷. Die Distraktionsosteogenese ist eine weitere Alternative, aber auch sie ist technisch anspruchsvoll. Zudem kommen die Patienten häufig nicht mit den intraoralen Distraktionsapparaturen zu recht. Die Distraktionsosteogenese ist außerdem nur auf vertikale Knochendefekte beschränkt, da sie für die horizontale Augmentation nicht verwendet werden kann. Die GBR kann für die Knochenaugmentation vor oder zusammen mit der Insertion der osseointegrierten Implantate verwendet werden. Mit einer Barrieremembran allein oder in Kombination mit Knochen- oder -ersatzmaterial können die GBR-Techniken für die vertikale und die horizontale Regeneration eingesetzt werden. Die GBR ist allerdings technisch anspruchsvoll. Eine häufige Komplikation ist die vorzeitige Freilegung der Membran, was zu bakterieller Verunreinigung führt⁸.

Um diese Probleme zu überwinden, bemühen sich die Kliniker darum, weniger invasive und technisch weniger anspruchsvolle Verfahren zu entwickeln, die die raschere Regeneration des Knochens fördern. Ein Vorgehen, bei dem man keine Barrieremembran und keinen autogenen Knochen braucht, könnte also dazu beitragen, das Auftreten von Komplikationen zu vermindern und die Gesamterfolgsrate zu verbessern. Die neueren Erfolge beim Tissue Engineering können vielleicht Lösungen bieten, mit denen sich Knochen- und Parodontaldefekte behandeln lassen, während gleichzeitig manche der Probleme der aktuellen Techniken wegfallen. Der thrombozytäre Wachstumsfaktor (PDGF) ist ein Signalmolekül, das in den α -Globulinen der Blutplättchen und der Knochenmatrix enthalten

ist⁹. PDGF ist ein natürliches Hormon, das der Körper in Bereichen produziert, wo Weichgewebe und Knochen verletzt wurden. Seine Wirksamkeit bei der Wundheilung ist umfassend dokumentiert. Es ist chemotaktisch, mitogen für Osteoblasten, es ist angiogen und fördert das Einsprossen von Kapillargefäßen in das Transplantatreal. PDGF wird jetzt rekombinant hergestellt und steht für die Behandlung von Parodontaldefekten zur Verfügung.

Eine histologische Studie an Hunden zeigte, dass rekombinantes humanes (rh) PDGF-BB in Kombination mit einem deproteinisierten bovinen Knochenblock ohne eine Barrieremembran das Potenzial hat, bei schweren Kammdefekten im Unterkiefer neuen Knochen in signifikanten Mengen zu regenerieren¹¹. In zwei Fallberichten¹² wurden klinische und histologische Nachweise für die Anwendung von PDGF-BB bei Menschen vorgestellt. Dort wurde in Kombination mit einem deproteinisierten bovinen Knochenblock eine dreidimensionale Knochenaugmentation vorgenommen.

Im vorliegenden Bericht wird klinisch und histologisch die Augmentation eines schweren vertikalen Kammedefekts ausgewertet, bei der gleichzeitig ein Titanimplantat inseriert wurde. Dabei wurden rhPDGF-BB und ein boviner Knochenblock verwendet.

Klinischer Fallbericht

Der Patient unterzeichnete für die Transplantation und Implantatinsertion die Einwilligung nach Information. Ein 56-jähriger Mann stellte sich mit einem parodontalen Abszess am unteren linken zentralen Schneidezahn vor. Klinisch ergab sich eine Sondierungstiefe bis zur Wurzelspitze, ebenso eine ausge-

prägte Mobilität, dazu bukkal und lingual Weichgewebeswellungen. Bei der Röntgenuntersuchung zeigte sich eine vollständige Demineralisierung des Knochens um die Wurzel. Im Anschluss an die örtliche Betäubung extrahierte der Behandler den Zahn und kürettierte die Alveole. Dem Patienten wurden Antibiotika verschrieben.

Nach 45 Tagen war die Weichgewebebedeckung der Alveole abgeschlossen. Der Bereich entsprach einem Extraktionsareal vom Typ II nach Hämmerle et al.¹³. Die klinische und die Röntgenuntersuchung ergab ein in der Höhe und Breite unzulängliches Knochenvolumen, sodass keine prothetisch ausgerichtete Implantatinsertion möglich war (Abb. 1a bis 1c).

Bukkal und lingual wurde ein Lokalanästhetikum (Articain 4 % plus Epinephrin 1/100000) injiziert. Mit einem 15C-Skalpell aus Karbonstahl wurde eine krestale Inzision geführt, die die interproximalen Seiten des linken lateralen und des rechten zentralen Schneidezahns miteinander verband. Sie wurde intrasulkulär bis zur distalen Seite der beiden genannten Schneidezähne fortgesetzt. Am distobukkalen Winkel der beiden Schneidezähne wurden vertikale Entlastungsschnitte geführt, die sich bis zum Mukogingivalsaum erstreckten. Von der lingualen Seite her wurde eine intrasulkuläre Inzision geführt, die die distale Seite des rechten Eckzahns mit der distalen Seite des linken lateralen Schneidezahns verband. Es wurde ein Lappen voller Dicke gelöst, bis die Basis des Knochendefekts freilag. Dann wurde im Bereich der alveolären Mukosa ein Lappen gespaltener Dicke gelöst. Dabei nahm der Chirurg Periostinzisionen vor, um die Elastizität zu erhöhen und die Spannung im Lappen zu mindern. Jetzt lag der atro-



Abb. 1a Klinische Ansicht 45 Tage nach der Extraktion des unteren linken zentralen Schneidezahns.



Abb. 1b Okklusales Bild der verheilten Alveole. Die ausgedehnte horizontale Resorption des Kamms ist zu sehen.

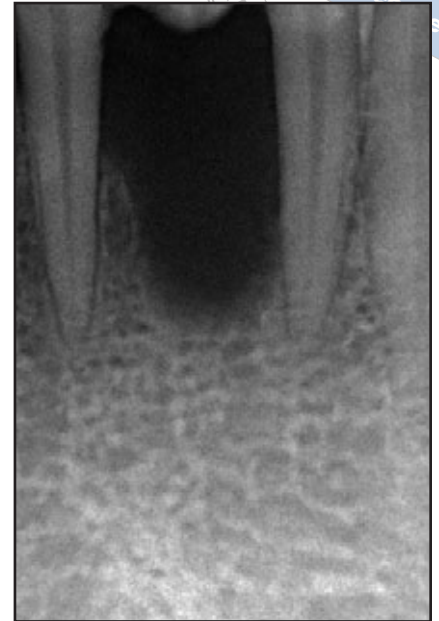


Abb. 1c (rechts) Röntgenbild zum Zeitpunkt des regenerativen Eingriffs. In der Alveole ist die Resorption des Knochenkamms auf das Niveau der Wurzelspitze der Nachbarzähne zu erkennen.



Abb. 1d Chirurgische Ansicht nach der Lappenlösung; sie zeigt einen vertikalen Knochendefekt, der sich bis auf eine Tiefe von 9 mm erstreckt.

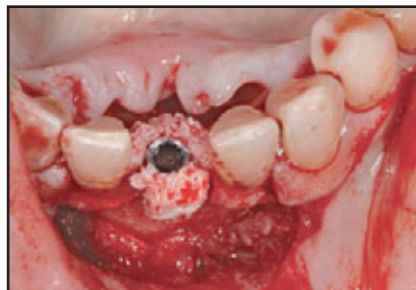


Abb. 1e Der Xenotransplantatblock wurde mit rhPDGF-BB getränkt und durch das Titanimplantat, das in den basalen Knochen geschraubt wurde, im Eingriffsbereich fixiert.



Abb. 1f Die verbliebenen Lücken wurden mit Partikeln des deproteinisierten bovinen Knochenmaterials gefüllt, das mit rhPDGF-BB getränkt wurde.

phierte Kamm im Extraktionsareal frei. Es fehlten etwa 9 mm Knochenhöhe (Abb. 1d).

Ein deproteinisierter boviner Knochenblock (Bio-Oss Block, Geistlich Pharma) wurde dem Defekt angepasst. Für die Insertion eines wurzelförmigen Implantats von 3,25 mm Breite und 15 mm Länge wurde nach dem Bohrprotokoll des Herstellers vorgegangen. Der bovine

Knochenblock wurde inseriert und der Chirurg bohrte gleichzeitig in den Block und den verbliebenen Basalknochen. Dann wurde das Xenotransplantat mit rhPDGF-BB (Gem 21s, Osteohealth) getränkt und ein Osseotite-Implantat (NT Certain FOSS, 3i/Biomet) inseriert (Abb. 1e). Aufgrund seines konischen Designs musste das Implantat nur vier Gewindegänge in den Basalknochen

eingeschraubt werden, um eine gute Primärstabilität zu erreichen. Die Brüchigkeit des Xenotransplantatblocks stellte ein gewisses Problem dar. Die verbliebenen Lücken zwischen dem Block und dem Alveolarkamm wurden mit Partikeln desselben bovinen Knochenmaterials gefüllt (Abb. 1f). Der Lappen wurde mit einer Kombination aus Einzelknopf- und Matratzennähten ver-

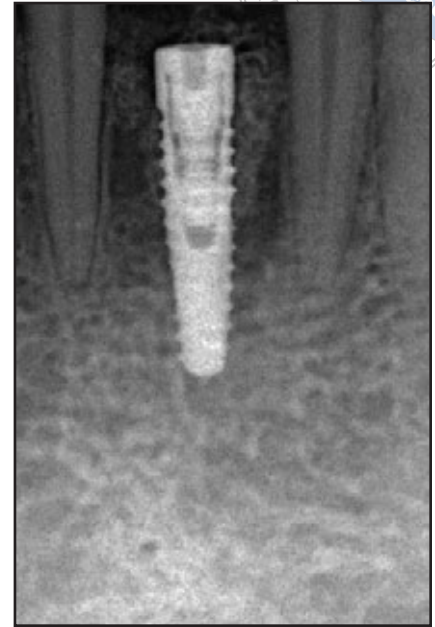
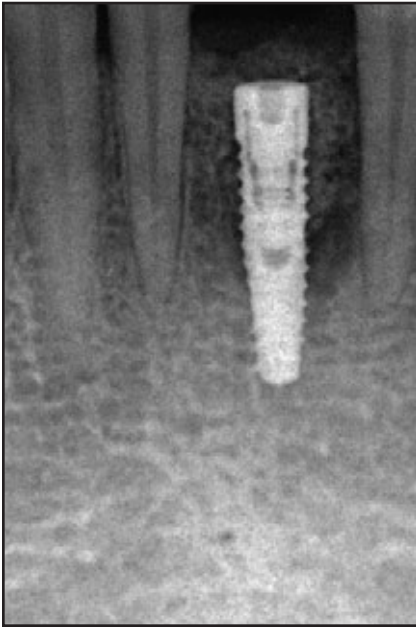


Abb. 1g (links) Röntgenbild, das nach der Implantation gemacht wurde; es zeigt das Implantat zusammen mit dem bovinen Knochenransplantat.

Abb. 1h (Mitte) Ansicht 14 Tage nach dem Eingriff. Die ausgezeichnete Weichgewebeheilung ist offensichtlich.

Abb. 1i (rechts) Röntgenbild nach 6 Monaten. Die optimale Integration des Xenotransplantats in den natürlichen Knochen ist zu erkennen, ebenso der gute Knochen-Implantat-Kontakt.

geschlossen (5.0 Polypropylen, Resopren, Resorba). Nach dem Eingriff zeigte die Röntgenuntersuchung eine adäquate dreidimensionale Implantatinsertion sowie die optimale Auffüllung des Knochendefekts mit dem Xenotransplantatmaterial (Abb. 1g).

Nach der Operation nahm der Patient sechs Tage lang zweimal täglich ein orales Antibiotikum (Amoxicillin/Clavulanat-Kalium, 1 g; Augmentin, GlaxoSmithKline), außerdem fünf Tage lang zweimal täglich ein nicht steroidales Analgetikum (Nimesulid, 100 mg; Aulin, Roche). Er spülte den Mund 14 Tage lang dreimal täglich mit Chlorhexidin 0,2 % (Corsodyl, GlaxoSmithKline). Die Fäden wurden nach zwei Wochen

entfernt. Die Weichgewebeheilung verlief ausgezeichnet (Abb. 1h).

Nach einer komplikationslosen Einheilung von sechs Monaten zeigte die Röntgenuntersuchung, dass das bovine Xenotransplantat in den verbliebenen Basalknochen integriert war (Abb. 1i). Der zweite chirurgische Schritt wurde geplant und der Bereich wurde mit mittkrestalen und intrasulkulären Inzisionen wiedereröffnet. Das regenerierte Gewebe wurde freigelegt, erwies sich als hart und knochenartig und gab beim Sondieren nicht nach (Abb. 1j). An der Oberfläche waren noch Reste des bovinen Knochenmaterials zu erkennen (Abb. 1k). Nach zwei Wochen wurde eine Abfor-



Abb. 1j und 1k Bei der Wiedereröffnung war die vollständige Regeneration des periimplantären Bereichs ersichtlich. Es lag hartes, knochenartiges Gewebe vor. Es waren noch wenige Restpartikel des Xenotransplantats zu erkennen.



Abb. 1l Okklusale Ansicht nach der Insertion der definitiven Metallkeramikkrone. Die optimale horizontale Regeneration des Parodonts ist offensichtlich (im Vergleich zu Abb. 1b).



Abb. 1m Abschlussbild mit der definitiven adhäsiv befestigten Metallkeramikkrone. Das Weichgewebe war ideal adaptiert.

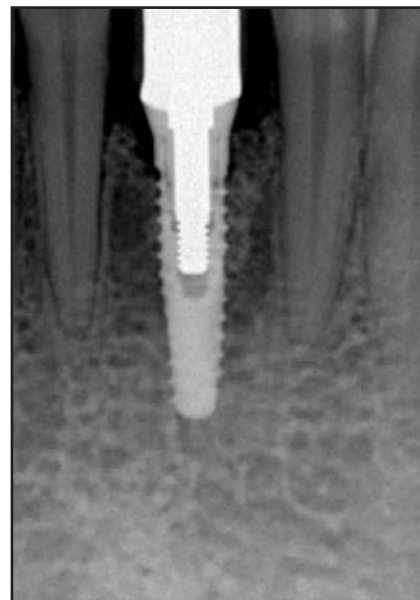


Fig 1n (rechts) Abschließendes Röntgenbild des restaurierten Titanimplantats 3 Monate nach Belastung.

mung angefertigt. Auf das Implantat wurde ein prothetisches Abutment aus Titan geschraubt, auf dem eine provisorische Kunststoffkrone adhäsiv befestigt wurde. Der perfekte Sitz des prothetischen Titanabutments wurde überprüft und bestätigt. Während des Zeitraums der provisorischen Versorgung fanden alle zwei bis drei Wochen regelmäßige Kontrolltermine statt.

Nach drei Monaten wurde die definitive Metallkeramikkrone angefertigt und adhäsiv befestigt (Abb. 1l und 1m). Zu diesem Zeitpunkt erfolgte eine umfassende klinische Untersuchung, zusammen mit einer intraoralen Röntgenaufnahme (Abb. 1n). Das Implantat war stabil, und es

wurde keine periimplantäre Radio-luzenz festgestellt. Es gab keine Sondierungsblutung und auch keine pathologischen Sondierungstiefen, nur physiologische Sulkustiefen. Das Niveau des periimplantären Weichgewebes wirkte stabil und die linguale Gingivaränder hatten sich der Kontur der Krone angepasst. Die Interdentalpapillen waren erhalten geblieben, was zu einem optimalen ästhetischen Ergebnis beitrug. An den interproximalen Seiten der Nachbarzähne wurde keine pathologischen Sondierungstiefen gemessen und das intraorale Röntgenbild zeigte eine vertikale Regeneration der Lamina dura.

Diskussion

Trotz der Entwicklung neuer Techniken ist die vertikale Kammaugmentation noch immer eine große chirurgische Herausforderung. Es wurden zwar verschiedene chirurgische Protokolle beschrieben, aber die meisten sind mit technischen Schwierigkeiten und hoher Morbidität verbunden.

Forscher und Behandler sind daran interessiert, eine weniger invasive Behandlungstechnik zu entwickeln, um die Akzeptanz und Toleranz seitens der Patienten zu verbessern und erfolgreiche Ergebnisse zu erzielen. Dazu wurden die Prinzipien des Tissue Engineering auf parodontologische und implantologische Eingriffe angewandt. PDGF ist ein natürliches Hormon, das bei der Wundheilung von Knochen und Weichgewebe eine wichtige Rolle spielt¹⁴. Die Verwendung von Wachstumsfaktoren im parodontalen Gewebe hat nachweislich positive Auswirkungen auf Mitose, Migration, Matrixsynthese und Differenzierung der Zellen des parodontalen Ligaments und der Osteoblasten¹⁵.

Hier wird von der Möglichkeit berichtet, bei einem menschlichen Patienten durch die Kombination von rhPDGF-BB und einem deproteinisierten bovinen Spongiosablock eine vertikale Kammaugmentation zu erzielen. In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass PDGF die Weichgewebeheilung verbesserte¹⁶. Diese positive Wirkung ist bei schwierigen vertikalen Defekten von besonderer klinischer Relevanz, weil der rasche Weichgewebeverschluss für die erfolgreiche Wundheilung und die zukünftige Knochenregeneration entscheidend ist. Im vorliegenden Fall ergab sich eine ausgezeichnete Weichgewebeheilung, mit einer perfekten Wundheilung zwei Wochen nach dem Eingriff.

In einer jüngeren Studie am Hundemodell wurde die Wirkung von rhPDGF-BB auf die Knochenregeneration dokumentiert¹¹. Mit einer Kombination aus rhPDGF-BB und einem deproteinisierten bovinen Knochenblock wurde erfolgreich eine vertikale Kammaugmentation erzielt. Bei der histologischen Analyse zeigten sich eine signifikante Menge an regeneriertem Knochen und ein guter Knochen-Implantat-Kontakt mit einer intensiven Osteoblastenaktivität, die auf eine andauernde Knochenregeneration in den transplantierten Bereichen hinwies. Auch der Umbau des bovinen deproteinisierten Knochenblocks war intensiv: die Transplantatpartikel waren in neugebildeten Knochen eingebettet und zeigten eine Anzahl Resorptionslakunen. Ein so rasches Umbaumuster des Xenotransplantats wird normalerweise nicht beobachtet. Dies weist auf einen positiven Einfluss des rhPDGF-BB hin. Anders als bei herkömmlichen GBR-Verfahren wurden in dieser Studie bei der Verwendung des Wachstumsfaktors ohne Barrieremembran bessere Ergebnisse erreicht. Normalerweise wird mit dieser Technik keine adäquate regenerative Reaktion erzielt. Ähnliche Ergebnisse einer negativen Auswirkung von Barrieremembranen wurden in Studien festgestellt, in denen die Verwendung des rekombinanten knochenmorphogenetischen Proteins-2 untersucht wurde^{17, 18}. Die Bedeutung des Periosts in der Osteogenese, in der es als Quelle für mesenchymale Zellen und Osteoblasten dient, wurde bereits erörtert^{19, 20}. Um bei Verfahren zur Knochenregeneration die Chemotaxis zu induzieren, braucht das PDGF eine ausreichende Versorgung mit lokal verfügbaren osteoblastenartigen Zellen, die an der unteren Oberfläche des intakten Periost zu

finden sind. Durch die Insertion einer Barrieremembran zwischen Periost und Transplantat, wie sie üblicherweise bei den GBR-Techniken erfolgt, wird anscheinend der Zugang des PDGF zu den osteogenen Zellen aus dem Periost blockiert. Deshalb ist eine Barriere bei regenerativen Verfahren mit Wachstumsfaktoren kontraindiziert.

Die ermutigenden Ergebnisse dieser Tierstudie führten zur Anwendung dieser Prinzipien beim Menschen. In einem Bericht über zwei Patienten¹² wurde der Nachweis über die erfolgreiche Verwendung eines deproteinisierten bovinen Knochenblocks als Gerüst für rhPDGF-BB erbracht. Die klinischen und histologischen Beobachtungen zeigten, dass die bovinen Knochenbälkchen von einer erheblichen Menge an neugebildetem Knochen umgeben waren. Bei keinem der Patienten wurde eine Membran verwendet.

Der Patient in der vorliegende Studie hatte einen vertikalen Knochendefekt von 9 mm. Das ist eine kritische Größe. Durch die Behandlung eines solchen Defekts mit rhPDGF-BB und einem leicht verfügbaren Xenotransplantatblock wurde vielen der Schwierigkeiten vorgebeugt, die bei anderen Techniken auftreten können. Es wurde keine Barrieremembran benutzt. Zwei Wochen nach dem Eingriff wurde eine ideale Weichgewebeheilung beobachtet. Bei der Wiedereröffnung nach sechs Monaten war der vollständige Umbau des Alveolarkamms ersichtlich. Es lag hartes, knochenartiges Gewebe vor. Um den Implantatthals und in den interproximalen Bereichen der Nachbarzähne war keine Sondierung dieses Gewebes möglich. An der Oberfläche des regenerierten Knochens waren noch kleine Restpartikel des Xenotransplantats zu

erkennen. Die Röntgenuntersuchung zeigte die gute Integration des bovinen Xenotransplantats in den verbliebenen Basalknochen sowie einen optimalen Knochen-Implantat-Kontakt. An den interproximalen Seiten der beiden benachbarten unteren Schneidezähne war eine vertikale Regeneration der Lamina dura zu sehen. Der regenerierte Knochen stützte das Titanimplantat optimal ab. Es war erfolgreich osseointegriert und wurde effektiv restauriert. Die Ergebnisse waren in ästhetischer und funktionaler Hinsicht positiv.

Dieser Fallbericht liefert klinische Nachweise dafür, dass rhPDGF-BB beim Menschen für die Behandlung schwieriger vertikaler Knochendefekte eingesetzt werden kann. Die positiven Ergebnisse unterstützen die Verwendung eines deproteinisierten bovinen Knochenblocks als Gerüst. Allerdings sollten diese äußerst vielversprechenden Ergebnisse noch bei einer größeren Anzahl von Patienten getestet werden, damit evidenzbasierte Schlussfolgerungen getroffen werden können.

Literatur

1. Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, et al. Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. *J Periodontol* 1988;59:287–296.
2. Fiorellini JP, Nevins ML. Localized ridge augmentation/preservation. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:321–327.
3. Hämmerle CHF, Jung RE, Feloutzis A. A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone regeneration) in partially edentulous patients. *J Clin Periodontol* 2002;29(suppl 3):226–231.
4. Chiapasco M, Romeo E, Casentini P, Rimondini L. Alveolar distraction osteogenesis vs. vertical guided bone regeneration for the correction of vertically deficient edentulous ridges: A 1-3-year prospective study on humans. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:82–95.
5. Simion M, Trisi P, Piattelli A. Vertical ridge augmentation using a membrane technique associated with osseointegrated implants. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:496–511.
6. Cushing M. Autogenous red marrow grafts: Their potential for induction of osteogenesis. *J Periodontol* 1969;40:492–497.
7. Wang JH, Waite DE, Steinhauser E. Ridge augmentation: An evaluation and follow-up report. *J Oral Surg* 1976;34:600–602.
8. Simion M, Trisi P, Maglione M, Piattelli A. A preliminary report on a method for studying the permeability of expanded polytetrafluoroethylene membrane to bacteria in vitro: A scanning electron microscopic and histological study. *J Periodontol* 1994;65:755–761.
9. Lynch SE. Introduction. In: Lynch SE, Genco RJ, Marx RE (eds). *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Chicago: Quintessenz, 1999:xi–xviii.
10. McGuire MK, Kao RT, Nevins M, Lynch SE. rhPDGF-BB promotes healing of periodontal defects: 24-month clinical and radiographic observations. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:223–231 (erratum 2007 Feb;27:88).
11. Simion M, Rocchietta I, Kim D, Nevins M, Fiorellini J. Vertical ridge augmentation by means of a deproteinized bovine bone block and recombinant human platelet-derived growth factor-BB: A histologic study in a dog model. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:415–423.
12. Simion M, Rocchietta I, Dellavia C. Three-dimensional ridge augmentation with xenograft and recombinant human platelet-derived growth factor-BB in humans: Report of two cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;27:109–115.
13. Hämmerle CH, Chen ST, Wilson TG Jr. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding the placement of implants in extraction sockets. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19(suppl):26–28.
14. Lynch SE, Williams RC, Polson AM, et al. A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 1989;16:545–548.
15. Giannobile WV. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone* 1996;19:235–375.
16. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg* 1995;21:71–81.
17. Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol* 2005;76:605–613.
18. Allen MR, Hock JM, Burr DB. Periosteum: Biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. *Bone* 2004;35:1003–1012.
19. Kanou M, Ueno T, Kagawa T, et al. Osteogenic potential of primed periosteum graft in the rat calvarial model. *Ann Plast Surg* 2005;54:71–78.
20. Miranda DA, Blumenthal NM, Sorensen RG, Wozney JM, Wikesjö UM. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the repair of alveolar ridge defects in baboons. *J Periodontol* 2005;76:210–220.