

Eine retrospektive konsekutive Fallserie zum Einsatz von mineralisiertem Allograft kombiniert mit humanem Blutplättchen-Wachstumsfaktor-BB zur Behandlung moderater bis schwerer Knochendefekte



Paul S. Rosen, DMD, MS*/Nicholas Toscano, DDS, MS**
Daniel Holzclaw, DMD, MS***/Mark A. Reynolds, DDS, PhD****

In dieser retrospektiven Serie von Fallberichten wird der kombinierte Einsatz von mineralisiertem Allograft mit aus PRP gewonnenem Blutplättchen-Wachstumsfaktor-BB (PDGF-BB) zur Behandlung moderater bis schwerer Knochendefekte bei 50 konsekutiv behandelten Patienten untersucht. Vor der Behandlung lag das durchschnittliche Attachmentniveau bei $7,9 \pm 1,6$ mm und die durchschnittliche Sondierungstiefe bei $7,8 \pm 1,4$ mm. Nach sechs Monaten betrug das durchschnittliche Attachmentniveau $3,9 \pm 1,4$ mm (Verbesserung von $4,1 \pm 1,3$ mm). Die Sondierungstiefe verringerte sich auf $3,0 \pm 1,2$ mm (Reduktion von $4,8 \pm 0,4$ mm). Diese klinischen Ergebnisse zeigen, dass der kombinierte Einsatz von FDDB und PDGF-BB zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Parameter führen kann. (Int J Periodontics Restorative Dent 2011;31:335-342.)

* Klinischer Lehrbeauftragter, Department of Periodontics, Baltimore College of Dental Surgery, University of Maryland, Baltimore, Maryland; Privatpraxis, Yardley, Pennsylvania, USA.

** Privatpraxis, New York, New York, USA.

*** Privatpraxis, Austin, Texas, USA.

**** Ordentlicher Professor und Direktor of Postdoctoral Residency, Department of Periodontics, Baltimore College of Dental Surgery, University of Maryland, Baltimore, Maryland, USA.

Korrespondenz an: Dr. Paul S. Rosen, 907 Floral Vale Boulevard, Yardley, PA 19067;
Fax: +1 215-579-5925; E-Mail: p.rosen@psrperioimplant

Für die regenerative Therapie bietet die Entwicklung von Wachstumsfaktoren mehr Möglichkeiten zum Erhalt von Zähnen mit intraossären Läsionen¹⁻³. Bei den ersten Versuchen, regenerative Therapien einzusetzen, wurden verschiedene Formen von autologem Knochen zur Wiederherstellung des Zahnhalteapparats (also von neuem Knochen, Zement und funktionierendem parodontalem Ligament auf exponierten Wurzeloberflächen)⁴⁻⁹ untersucht. Im Rahmen der unterschiedlichen Ergebnisse stellte die Morbidität des Spenderareals und die Gewinnung einer ausreichenden Knochenmenge das größte Problem dar^{9,10}.

Als Ersatz für den „Goldstandard“, die Verwendung von Knochen aus dem Beckenkamm, wurden menschlicher Knochen aus Knochenbanken¹¹, alloplastische Materialien¹²⁻¹⁷ und Xenografts¹⁸⁻²⁰ eingesetzt. Damit wurde zwar das Problem der Morbidität reduziert, aber inkonsistente klinische und histologische Ergebnisse ließen die Frage nach dem effizientesten Material offen. Kliniker bevorzugten in der Regel demineralisiertes gefriergetrocknetes Knochenallograft (DFDBA), das osteoinduktive Eigenschaften zeigt²¹⁻²³, oder bovine anorganische Knochenmatrix²⁴. Dennoch ergaben mehrere Studien, dass Unterschiede



in der Gewinnung und Verarbeitung von DFDBA^{25, 26} die klinische und biologische Aktivität einschließlich der Volumenstabilität des Transplantats beeinflussen. Außerdem scheint die Fähigkeit von bovinem anorganischem Knochenersatz zur Unterstützung der parodontalen Regeneration limitiert zu sein, wenn er nicht zusammen mit einer Membran eingesetzt wird²⁰.

Vor Kurzem wurde rekombinanter Blutplättchen-Wachstumsfaktor-BB (PDGF-BB) entwickelt, ein hochreines Protein, das kombiniert mit einer synthetischen Matrix aus β -Tricalciumphosphat zur regenerativen Therapie um Zähne eingesetzt werden kann³. Dieses kombinierte Vorgehen setzt vor allem auf die Fähigkeit der rekombinierten Wachstumsfaktoren, die Neubildung von Knochen, Zement und parodontalem Ligament zu steigern, während es gleichzeitig die Trägerfunktion des synthetischen Transplantats nutzt²⁷. Eine prospektive randomisierte kontrollierte Multicenter-Studie hat gezeigt, dass dieses kombinierte Vorgehen die klinische Regeneration im Vergleich mit dem Trägermaterial allein signifikant verbessert³. Eine histologische Studie am Menschen²⁷ ergab, dass dieses kombinierte Vorgehen eine parodontale Regeneration ermöglicht. In dieser Studie beschrieben die Autoren aber auch, dass der β -TCP-Träger die Neubildung von Knochen hemmte.

Bei kritischer Beurteilung der regenerativen Resultate zeigten andere histologische Humanstudien ähnliche Tendenzen für nicht humane Transplantate, weil ihre osteokonduktive Aktivität um Zähne limitiert war^{28, 29}. Im Gegensatz dazu scheint Knochenallograft alleine²² oder in Kombination mit Wachstumsfaktoren^{21, 30} für die parodontale Regeneration effizient zu sein. Histologische Untersuchungen bestätigen, dass

Allografts in Zellkulturen für humane parodontale Fibroblasten hochkonduktiv und den Alloplasten hierbei überlegen sind³¹. Ein Hauptproblem von DFDBA ist seine Tendenz, unter dem Lappen zu kollabieren, sodass das geschaffene Volumen nicht erhalten werden kann.

Eine neuere Fallserie zeigte, dass durch die Kombination von humanem PDGF-BB (rhPDGF-BB) mit FDDBA eine deutliche parodontale Regeneration möglich ist³². Die In-vitro-Ergebnisse deuten zusätzlich darauf hin, dass die Kombination von Träger- und biologischem Material die Ausbreitung und das Attachment des parodontalen Ligaments unterstützt³³. In dieser retrospektiven Analyse von Fallstudien sollten zusätzliche klinische Informationen zu diesem kombinierten Vorgehen erhoben werden.

Material und Methode

In Krankengeschichten verschiedener Privatpraxen wurden Patienten gesucht, bei denen intraossäre Defekte mit einer Kombination von rhPDGF-BB und FDDBA behandelt worden waren. Alle Patienten wurden in Parodontalpraxen zur Evaluation und Behandlung parodontaler und implantologischer Probleme überwiesen. Die Patienten waren allgemein gesund und wurden zunächst in der Allgemein- oder Parodontalpraxis vorbehandelt. Im Rahmen der Plaquekontrolle wurden in der Parodontalpraxis die Beläge möglichst vollständig reduziert. Bewegliche Zähne wurden okklusal geschliffen oder eingeschliffen, um mögliche Überbelastungen zu reduzieren. Die Untersuchung beinhaltete die Sondierung der Taschentiefe (PD) und die Messung des klinischen Attachments (CAL). PD wurde als größte Distanz vom marginalen Saum der freien Gingiva bis

zum Taschenboden gemessen, CAL von der Schmelz-Zement-Grenze, dem Kronenrand oder der Präparationsgrenze zum Taschenboden. Alle Messungen wurden mit einer Williams-Sonde mit UNC-Markierungen durchgeführt (Hu-Friedy).

Die Patienten spülten unmittelbar vor dem Eingriff mit einer 0,12 % Chlorhexidinlösung. Alle Messungen wurden mit einer kalibrierten, 15 mm langen Sonde durchgeführt und jeweils auf den nächsten Millimeter gerundet. Ohne Kalibrierung folgten die Parodontologen dem gleichen Protokoll bei der Lappenbildung, Wurzelglättung, Defektbehandlung und der postoperativen Nachsorge der Patienten. Es erfolgte eine sulkuläre Inzision mit einem Mukoperiostlappen, wobei bei interdentalen Defekten der Papillenerhalt angestrebt wurde. Die Defekte wurden gründlich gereinigt und die Wurzeloberflächen mit Ultraschall- und Handinstrumenten geglättet. Flammenförmige Finierdiamanten (Brasseler) wurden zusätzlich zur Reinigung und Glättung der Wurzeloberflächen eingesetzt. Größere Knochenspitzen oder Exostosen wurden für einen besseren Wundverschluss geglättet. Die Wurzeloberflächen wurden für 2 min mit einer Tetrazyklinlösung auf feuchten Wattepellets abgerieben. Die Lösung wurde mit einer 250-mg-Tablette in 5 ml sterilem Wasser angesetzt. Die Wurzeloberflächen wurden anschließend mit sterilem Wasser abgespült und der Knochen angebohrt, um die Blutzirkulation zu verbessern. Sofort anschließend wurde, möglichst ohne Kontamination durch Blut und Speichel, die Proteinlösung PDGF-BB (Osteohealth) auf die Wurzeloberflächen appliziert. Vor der Tetrazyklinbehandlung wurde das FDBA (Life-Net Health) mit PDGF-BB getränkt, um den Träger zu befeuchten. Dieses Material wurde unter leichtem Druck in die Defekte eingebracht,

bis sie leicht überfüllt waren. Ein mit PDGF-BB getränkter Kollagen-Wundverband (CollaTape, Zimmer) wurde approximal über das Transplantat gelegt. Die Lappen wurden spannungsfrei reponiert und mit Monofilament-Polytetrafluorethylen-Nähten verschlossen.

Den Patienten wurde sofort nach dem Eingriff 1 g Amoxicillin und anschließend über sieben Tage zweimal täglich 875 mg verabreicht. Allergische Patienten erhielten 500 mg Azithromycin am ersten Tag und 250 mg pro Tag für die nächsten vier Tage. Die Nachkontrollen erfolgten im Abstand von 10 Tagen während des ersten Monats. Die Nähte wurden bei der ersten oder zweiten Kontrollsituation entfernt. Im zweiten und dritten Monat wurden die Patienten alle 14 Tage nachuntersucht. Eine weitere Kontrolle erfolgte nach sechs Monaten. Bei den Kontrollen wurden vorhandene Beläge entfernt, poliert und die Patienten weiter instruiert und motiviert. Während der ersten 30 Tage nach dem Eingriff tupften die Patienten den Eingriffsbereich mit einer 0,12 % Chlorhexidinlösung ab. Danach spülten sie zweimal täglich mit einer Mundspülung aus essenziellen Ölen. Die Patienten durften den Eingriffsbereich während der ersten 30 Tage nicht mit Zahnseide oder der Zahnbürste reinigen, um die Wundheilung nicht zu beeinträchtigen. Die Nachuntersuchung von PD und CAL wurde sechs Monate nach dem Eingriff durchgeführt. Bei zwei Patienten wurden die regenerierten Bereiche für eine Implantatinsertion freigelegt.

Ergebnis

Insgesamt wurden 50 Patienten (21 Männer, 29 Frauen) behandelt. Das Durchschnittsalter betrug $51,7 \pm 10,8$ Jahre (Bereich: 27 bis 77 Jahre). Der durchschnittliche

Tabelle 1 Durchschnittswerte der behandelten Knochendefekte vor und 6 Monate nach der Behandlung mit FDBA und PDGF

	Beginn	6 Monate	Veränderung
CAL	7,9 ± 1,6	3,9 ± 1,4	4,1 ± 1,3*
PD	7,8 ± 1,4	3,0 ± 1,2	4,8 ± 1,4*

CAL = Klinischer Attachmentlevel; PD = Sondierungtiefe.
* $P < 0,0001$, paariger Student-Test.

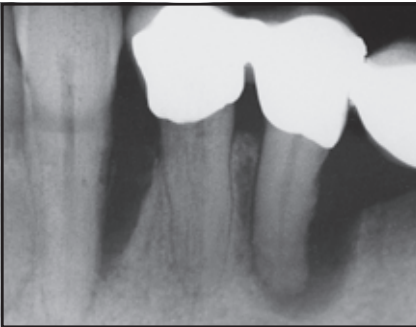


Abb. 1a Röntgenbilder der Ausgangssituation: fortgeschrittener Knochenverlust distal des linken unteren Eckzahns. CAL und PD betragen 10 mm.

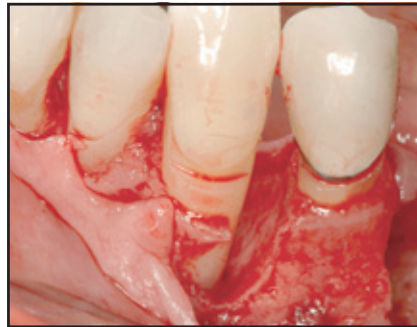


Abb. 1b Darstellung des Defekts nach Lappenbildung, Scaling und Wurzelglättung. Der fortgeschrittene Defekt ist kombiniert ein- und zweiwandig.



Abb. 1c Nach der Behandlung der Wurzelfläche mit Tetrazyklin und der Anwendung von PDGF-BB wurde das PDGF-geprägte Transplantat (FDBA) in den Defekt gelegt und mit Kollagenfolie abgedeckt.



Abb. 1d Die Situation nach Wundverschluss mit Monofilament-Polytetrafluoräthylen-Nähten



Abb. 1e Wundheilung zum Zeitpunkt des Implantateingriffs im Molarenbereich nach 6 Monaten. PD: 2 mm, CAL: 4 mm.



Abb. 1f Eine deutliche Füllung des Defekts wurde erreicht.

CAL vor der Behandlung betrug $7,9 \pm 1,6$ mm (Bereich: 6 bis 14 mm), die PD $7,8 \pm 1,4$ mm (Bereich: 6 bis 11 mm). Sechs Monate nach dem Eingriff war der durchschnittliche CAL auf $3,9 \pm 1,4$ mm (Bereich: 1 bis 7 mm) reduziert (Verbesserung von

$4,1 \pm 1,3$ mm). Ähnlich hatte sich die PD auf $3,0 \pm 1,2$ mm (Bereich: 1 bis 7 mm) verändert (Reduktion von $4,8 \pm 1,4$ mm). Die Verbesserung des CAL und Reduktion der PD nach sechs Monaten waren statistisch signifikant (Student t-Test, $P < 0,0001$,

Tabelle 1). Bei zwei Patienten, bei denen ein zweiter Eingriff durchgeführt wurde, wurde eine solide Auffüllung von Hartgewebe beobachtet. Abbildung 1 zeigt den Gewinn an Hartgewebe bei einem der zwei wiedereröffneten Defekte.



Abb. 2a (oben links) Röntgenbild der Ausgangssituation: fortgeschrittene knöchernerne Läsion im mesialen Anteil des ersten Oberkieferprämolaren bei einem 51-jährigen Mann. CAL und PD betragen 10 mm.



Abb. 2b (oben rechts) Die freigelegte Läsion war kombiniert ein- und zweiwandig. Sie wurde gereinigt und geglättet.

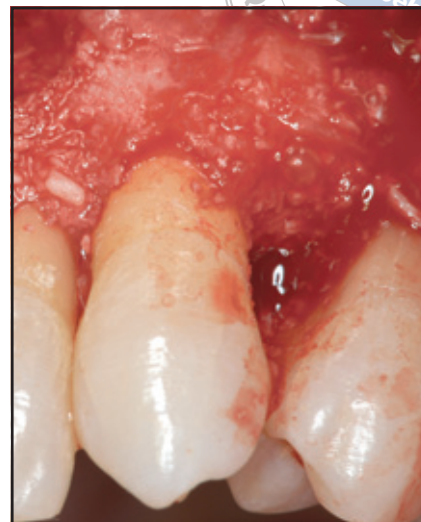


Abb. 2c Nach der Wurzelbehandlung mit Tetrazyklin und PDGF wurde das FD-BA-PDGF-Transplantat in den Defekt eingebracht.



Abb. 2d Naht mit primärem Wundverschluss mit dehnbarem Polytetrafluoräthylen.



Abb. 2e Nach 6 Monaten. PD: 4 mm, CAL: 4 mm.



Abb. 2f Röntgenbild nach 6 Monaten: Vermutlich ist die Auffüllung des Defekts mit Hartgewebe für die Verbesserung des CAL und PD verantwortlich.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Fallserie deuten darauf hin, dass der kombinierte Einsatz von Knochentransplantaten mit PDGF-BB die klinischen Resultate bei der Behandlung von Zähnen mit

fortgeschrittenen Knochendefekten verbessern kann. Die Verbesserung des CAL und die Reduktion der PD waren beide statistisch signifikant und klinisch bedeutend (Abb. 2, Tabelle 1). Die deutliche Reduktion der PD und der Gewinn an CAL verein-

fachten nicht nur den parodontalen Recall, sondern verbesserten auch die Prognose der betroffenen Zähne. Dieser Gewinn an Hartgewebe in der vorliegenden retrospektiven Fallserie bestätigt die Ergebnisse von Nevins et al.³² mit diesem Be-

handlungsverfahren. Obwohl die Resultate wie eine gute parodontale Regeneration wirken, bedarf es histologischer Untersuchungen, um den Prozess dieser Kombinationstherapie genauer zu beschreiben. Das Attachment und die Ausbreitung des parodontalen Ligaments scheinen im Vergleich mit anderem Knochenersatz stabiler, wenn nur alloplastische Knochentransplantate eingesetzt werden. Das PDGF-BB agiert als wirkungsvolles Mitogen, das die parodontale Regeneration zusätzlich fördert³³.

In vielen neueren Studien wurden Kombinationen eingesetzt, bei denen entweder Alloplaste oder DFDBA verwendet wurden^{3, 34}. Die Wahl des Trägermaterials kann auf das Behandlungsergebnis einen maßgeblichen Einfluss haben. Berücksichtigt werden müssen seine Volumenstabilität, biologische Kompatibilität, Sicherheit und einfache Handhabung. Das FDBA wurde β -TCP (das vom Hersteller empfohlen wird) aus verschiedenen Gründen vorgezogen. Erstens, weil Ridgway et al.²⁷ gezeigt haben, dass die Kombination aus β -TCP und PDGF-BB zu einer Regeneration führen kann. Dennoch schien das Trägermaterial die Knochenregeneration zu hemmen, was darauf hindeutet, dass das PDGF-BB die Regeneration bewirkt hat. Zweitens zeigten Knochenallografts im Vergleich zu alloplastischen Xenografts die Fähigkeit, als wirkungsvoller Träger für den Aufbau von humanem parodontalem Ligament zu dienen, was einer Regeneration förderlich sein sollte³¹. Letztlich bewirkt der Mineralgehalt von FDBA eine Volumenstabilität, die ein Potenzial für stabile Ergebnisse bietet.

Die Wahl zwischen DFDBA und FDBA ist schwierig. Nevins et al.³⁰ haben gezeigt, dass die kombinierte Anwendung von rhPDGF-BB und DFDBA in Furkationen ein regene-

ratives Potenzial hat. Nevins et al.³² schildern in einer Fallserie, dass die Kombination von FDBA und rhPDGF-BB eine stabile Knochenbildung bei intraossären Defekten ergab. Leider wurden keine histologischen Untersuchungen zur Validierung der Ergebnisse der letzteren Studie durchgeführt. Beide Knochenallografts zeigten ähnliche regenerative Fähigkeiten^{31, 33}. Die Wahl des Allografts durch den Behandler hängt davon ab, ob im Defekt zusätzliches Volumen für ein gutes Ergebnis erhalten werden muss³⁵. Bei weiten und einwandigen Defekten scheint ein mineralisiertes Transplantat wie FDBA eine bessere Volumenstabilität zu besitzen und stellt daher das Material der Wahl dar. Bei Furkationen oder zwei- sowie dreiwandigen Läsionen sollte eher DFDBA in Betracht gezogen werden. Diese Strategien schließen den Einsatz einer Membran nicht ein, die einer Kontamination entgegenwirken soll, aber die Osteoprogenitorzellen des Periosts eher hemmen kann^{36, 37}.

Obwohl dieser therapeutische Ansatz hervorragende klinische Ergebnisse zeigt, ist ein konsequentes Pflege- und Erhaltungsprogramm für den klinischen Gewinn wesentlich. In Studien wurde gezeigt, dass optimale regenerative Resultate nur mit einer optimalen Plaquekontrolle möglich sind^{38, 39}. Daher wurden nach dem Eingriff ein häufiger Recall und eine systemische Antibiose zur Plaquekontrolle eingesetzt¹¹. Mit der zusätzlichen parodontalen Abstützung und der reduzierten Sondierungstiefe, die die Mundhygiene wieder vereinfachen, kann die Prognose der Zähne sich verbessern.

Schlussfolgerung

Diese Fallserie zeigt die Möglichkeit des kombinierten Einsatzes von rh-

PDGF und FDDBA zur deutlichen Verbesserung der klinischen Parameter bei Zähnen mit fortgeschrittenen parodontalen Läsionen. Mit prospektiven kontrollierten Studien müssen die klinische Effektivität dieses therapeutischen Vorgehens und die Histologie der Regeneration validiert werden.

Literatur

1. Heden G. A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects: Clinical and radiographic findings after 1 year. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:127-139.
2. Heijl L, Heden G, Svärdröm G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997;24:705-714.
3. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, et al. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol* 2005;76:2205-2215.
4. Schallhorn RG, Hiatt WH, Boyce W. Iliac transplants in periodontal therapy. *J Periodontol* 1970;41:566-580.
5. Schallhorn RG, Hiatt WH. Human allografts of iliac cancellous bone and marrow in periodontal osseous defects. II. Clinical observations. *J Periodontol* 1972;43:67-81.
6. Schallhorn RG. Eradication of bifurcation defects utilizing frozen autogenous hip marrow implants. *J Ont Dent Assoc* 1968;45:18-22.
7. Hiatt WH, Schallhorn RG, Aaronian AJ. The induction of new bone and cementum formation. IV. Microscopic examination of the periodontium following human bone and marrow allograft, autograft and non-graft periodontal regenerative procedures. *J Periodontol* 1978;49:495-512.
8. Hiatt WH, Schallhorn RG. Human allografts of iliac cancellous bone and marrow in periodontal osseous defects. I. Rationale and methodology. *J Periodontol* 1971;42:642-647.
9. Dragoo MR, Sullivan HC. A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans. I. Wound healing 2 to 8 months. *J Periodontol* 1973;44:599-613.
10. Dragoo MR, Sullivan HC. A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans. II. External root resorption. *J Periodontol* 1973;44:614-625.
11. Sanders JJ, Sepe WW, Bowers GM, et al. Clinical evaluation of freeze-dried bone allografts in periodontal osseous defects. Part III. Composite freeze-dried bone allografts with and without autogenous bone grafts. *J Periodontol* 1983;54:1-8.
12. Rabalais ML Jr, Yukna RA, Mayer ET. Evaluation of durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects. I. Initial six-month results. *J Periodontol* 1981;52:680-689.
13. Yukna RA, Harrison BG, Caudill RF, Evans GH, Mayer ET, Miller S. Evaluation of durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects. II. Twelve month reentry results. *J Periodontol* 1985;56:540-547.
14. Yukna RA, Cassingham RJ, Caudill RF, et al. Six month evaluation of Calcitite (hydroxyapatite ceramic) in periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1986;6:34-45.
15. Yukna RA. Osseous defect responses to hydroxylapatite grafting versus open flap debridement. *J Clin Periodontol* 1989;16:398-402.
16. Yukna RA. HTR polymer grafts in human periodontal osseous defects. I. 6-month clinical results. *J Periodontol* 1990;61:633-642.
17. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, et al. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:458-467.
18. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, et al. Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:321-331.
19. Camelo M, Nevins ML, Lynch SE, Schenk RK, Simion M, Nevins M. Periodontal regeneration with an autogenous bone-Bio-Oss composite graft and a Bio-Gide membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:109-119.
20. Nevins ML, Camelo M, Lynch SE, Schenk RK, Nevins M. Evaluation of periodontal regeneration following grafting intrabony defects with Bio-Oss collagen: A human histologic report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:9-17.
21. Bowers G, Felton F, Middleton C, et al. Histologic comparison of regeneration in human intrabony defects when osteogenin is combined with demineralized freeze-dried bone allograft and with purified bovine collagen. *J Periodontol* 1991;62:690-702.
22. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, et al. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part III. *J Periodontol* 1989;60:683-693.
23. Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893-899.
24. Mellonig JT. Human histologic evaluation of a bovine-derived bone xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:19-29.
25. Shigeyama Y, D'Errico JA, Stone R, Sommerman MJ. Commercially-prepared allograft material has biological activity in vitro. *J Periodontol* 1995;66:478-487.
26. Schwartz Z, Mellonig JT, Carnes DL Jr, et al. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation. *J Periodontol* 1996;67:918-926.



27. Ridgway HK, Mellonig JT, Cochran DL. Human histologic and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate for the treatment of periodontal intraosseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:171-179.
28. Sculean A, Windisch P, Chiantella GC. Human histologic evaluation of an intrabony defect treated with enamel matrix derivative, xenograft, and GTR. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:326-333.
29. Yukna R, Salinas TJ, Carr RF. Periodontal regeneration following use of ABM/P-15: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:146-155.
30. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J Periodontol* 2003;74:1282-1292.
31. Lallier TE, Yukna R, St Marie S, Moses R. The putative collagen binding peptide hastens periodontal ligament cell attachment to bone replacement graft materials. *J Periodontol* 2001;72:990-997.
32. Nevins M, Hanratty J, Lynch SE. Clinical results using recombinant human platelet-derived growth factor and mineralized freeze-dried bone allograft in periodontal defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;27:421-427.
33. Papadopoulos CE, Dereka XE, Vavouraki EN, Vrotsos IA. In vitro evaluation of the mitogenic effect of platelet-derived growth factor-BB on human periodontal ligament cells cultured with various bone allografts. *J Periodontol* 2003;74:451-457.
34. Gurinsky BS, Mills MP, Mellonig JT. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol* 2004;75:1309-1318.
35. Cammack GV 2nd, Nevins M, Clem DS 3rd, Hatch JP, Mellonig JT. Histologic evaluation of mineralized and demineralized freeze-dried bone allograft for ridge and sinus augmentations. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:231-237.
36. Simion M, Nevins M, Rocchietta I, et al. Vertical ridge augmentation using an equine block infused with recombinant human platelet-derived growth factor-BB: A histologic study in a canine model. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29:245-255.
37. Simion M, Rocchietta I, Kim D, Nevins M, Fiorellini J. Vertical ridge augmentation by means of 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.
38. Westfelt E, Nyman S, Socransky S, Lindhe J. Significance of frequency of professional tooth cleaning for healing following periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1983;10:148-156.
39. Nyman S, Rosling B, Lindhe J. Effect of professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1975;2:80-86.