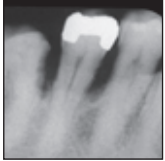


Langfristig stabile parodontale Regeneration durch autogene Knochentransplantation bei Patienten mit schwerer Parodontitis



Fernando Verdugo, DDS, PhD*
Antonio D'Addona, DDS**

Die parodontale Regeneration von Patienten mit fortgeschrittener Parodontitis und schwerem Attachmentverlust ist eine der größten Herausforderungen für den Zahnarzt. Dieser Artikel beschreibt das schrittweise Vorgehen und den Langzeitverlauf bei einer Patientin mit generalisierter fortgeschrittener chronischer Parodontitis. Vor und nach der Behandlung wurden Gewebeproben mikrobiologisch auf die vermuteten Parodontalpathogene untersucht. Bilaterale vertikale Defekte an den unteren Prämolaren und Molaren wurden mittels autogener Knochentransplantation aufgefüllt. Bei der Zweitoperation nach sechs Monaten fand sich eine 100%ige Defektfüllung. Das klinische, radiologische und mikrobiologische Ergebnis war auch nach acht Jahren stabil. Acht Jahre nach der aktiven Parodontalbehandlung erfolgte eine qualitative Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis von Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus Typ 1 und häufigen Parodontalpathogenen. Die negativen PCR-Ergebnisse acht Jahre nach der Behandlung bestätigten die vollständige Eradikation der pathogenen subgingivalen Reservoirs. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2012;32:149-156.)

* Privatpraxis, Altadena, Kalifornien, USA; Facharzt für Parodontologie, VA Hospital, Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, Kalifornien, USA; Assistenzprofessor für klinische Zahnheilkunde und moderne Parodontologie, University of Southern California, Los Angeles, Kalifornien, USA.

** Professor und Direktor der Klinik für Zahnheilkunde, Catholic University Sacro Cuore, Rom, Italien.

Korrespondenz an: Dr. Fernando Verdugo, 2028 North Lake Avenue, Altadena, CA 91001, USA. Fax: +1 626-797-0523. E-Mail: fverdugo@perio.org

Die Parodontitis des Menschen hat verschiedene Ursachen und klinische Bilder. Ihre aggressiven Formen treten mit unterschiedlicher Progredienz in den einzelnen Lebensabschnitten auf. Die Behandlung der Erkrankung erfolgt in mehreren Stufen mit dem Ziel, die Infektion aufzuhalten und das Attachment zu erhalten. Nach der Eradikation der Parodontitis muss das Gebiss unter Berücksichtigung von Ästhetik und Funktion wiederhergestellt werden. Zur Reparatur des verloren gegangenen Zahnhalteapparats wurden zahlreiche Ansätze vorgeschlagen¹⁻⁵. Die intraorale autogene Knochentransplantation ist immer noch ein zuverlässiger Ansatz für die Behandlung parodontaler Defekte sowie zur Alveolarkammaugmentation^{1,2,6,7}.

Der apikale Verschiebelappen mit Konturierung des Knochens ist das Verfahren der Wahl für die Behandlung interdentaler Knochendefekte⁸⁻¹⁰. Eine nicht operative Therapie alleine erbringt bei der Behandlung einer mittelschweren bis fortgeschrittenen Parodontitis keinen langfristigen Erfolg¹¹. Obwohl es keine große prospektive klinische Studie zum langfristigen Ergebnis der Knochenoperation bei einer schweren Parodontitis gibt, wurde nach der Konturierung des Knochens mit apikalen

Verschiebelappen kurzfristig (sechs bis 12 Monate) eine deutliche Reduktion von Pathogenen (roter und oranger Komplex) belegt^{9,10}. Diese Daten zeigen, dass die Taschentiefe in operierten Bereichen oft über längere Zeiträume deutlich verringert bleibt. Zusätzlich wird die Gefahr eines Fortschreitens der parodontalen Erkrankung langfristig verringert^{9,10}. Auch sechs Monate nach der Konturierung des Knochens mit apikalen Verschiebelappen wurden keine der wichtigen Parodontalpathogene wie *Porphyromonas gingivalis* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* nachgewiesen⁹.

Eine mikrobielle Untersuchung liefert weitere Informationen über die Pathogene, die vermutlich für das Fortschreiten der Erkrankung verantwortlich sind. Außerdem kann eine aktive parodontale Herpesvirusinfektion die Lokalabwehr beeinträchtigen und subgingival zum übermäßigen Wachstum der besagten Bakterien führen. Im Speichel und in den tiefen Parodontaltaschen von Patienten mit fortgeschrittener Parodontitis wurden das Epstein-Barr-Virus Typ 1 (EBV-1), das Zytomegalievirus (CMV) und andere Herpesviren nachgewiesen¹¹⁻¹⁶. Mit dem Herpesvirus infizierte Parodontitisläsionen beherbergen offenbar zahlreiche parodontalpathogene Bakterien¹³⁻¹⁵. Nach aktiver nicht operativer und operativer Parodontalbehandlung wurde eine signifikante Abnahme von CMV und EBV-1 im Speichel und im subgingivalen Bereich festgestellt¹⁶.

Der Knochenabbau an den Schneidezähnen und ersten Molaren der in diese Studie aufgenommenen Patienten ähnelte dem bei einer aggressiven Parodontitis (früher als juvenile Parodontitis bezeichnet). Der folgende Fall zeigt das klinische und mikrobiologische Ansprechen acht Jahre nach der aktiven Parodontalbehandlung mit Anwei-

sungen zur Mundhygiene, Scaling und Wurzelglättung, Knochentransplantation und Konturierung des Knochens beim Zweiteingriff (sechs Monate nach der Transplantation). Vorgestellt wird ein stabiles klinisches, radiologisches und mikrobiologisches Langzeitergebnis nach der Behandlung einer Patientin mit generalisierter schwerer chronischer Parodontitis und bekannter aggressiver Parodontitis.

Klinischer Fallbericht und Ergebnisse

Im Jahr 2000 wurde eine 59-jährige Afroamerikanerin von der Klinik für Restaurative Zahnheilkunde an das Advanced Periodontology Program der University of Southern California School of Dentistry, Los Angeles, Kalifornien überwiesen. Die Patientin rauchte nicht und sollte wegen tiefer Taschen und eines starken Attachmentverlusts im Seitenzahnbereich behandelt werden. Die Anamnese ergab eine kontrollierte arterielle Hypertonie, die durch Clonidin (3 x 0,1 mg/d) und Furosemid (1 x 40 mg/d) eingestellt war. Die Plaquekontrolle war mittelmäßig (Plaque-Index 41 %) und der Sulkus-Blutungsindex bei 40 % der Zähne positiv. Nach dem Extent-and-Severity-Index¹⁷ bestand an 32,6 % der Zähne ein durchschnittlicher Attachmentverlust von 6,4 mm. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich an den unteren Molaren und Prämolaren tiefe Taschen (6 bis 9 mm; Tabelle 1) sowie ein starker lokalisierter Attachmentverlust an den oberen rechten Schneidezähnen und dem linken zentralen Schneidezahn mit einer Sondierungstiefe von 3 bis 5 mm. Die Patientin gab an, dass an den oberen Frontzähnen und links in den posterioren Sextanten bereits eine „Zahnfleischoperation“ wegen

der Parodontalinfektion erfolgt sei. Bei der Untersuchung der Zähne zeigten sich offene Kontakte zwischen den oberen zentralen Schneidezähnen und dem linken zweiten Prämolaren und ersten Molar sowie dem unteren linken ersten Molar und dem zweiten Prämolaren, den linken zweiten und ersten Prämolaren, dem linken Eckzahn und dem lateralen Schneidezahn, dem linken lateralen und zentralen Schneidezahn, dem linken und rechten zentralen Schneidezahn sowie dem rechten zweiten Prämolaren und ersten Molar. Radiologisch war ein insgesamt mäßiger horizontaler Knochenverlust mit fortgeschrittenen vertikalen Defekten am linken unteren ersten Molar und Prämolaren sowie dem rechten ersten Molar und zweiten Prämolaren zu erkennen. Der obere rechte erste Molar war zwei Monate vor der parodontalen Untersuchung aufgrund rezidivierender parodontaler Abszesse und des starken Attachmentverlusts von dem Allgemeinzahnarzt der Patientin extrahiert worden.

Die anschließende mikrobiologische Untersuchung ergab bei Studienbeginn einige parodontalpathogene Bakterien (Tabelle 2). Die initiale Behandlung umfasste Anweisungen zur Mundhygiene, Scaling und Wurzelglättung sowie eine subgingivale Spülung mit Povidoniod 10 % (Betadine, Purdue Frederick) für fünf Minuten¹⁸. Bei der Reevaluation nach vier Wochen fand sich eine reduzierte Entzündung bei persistierenden tiefen Taschen mit Blutung beim Sondieren (Tabelle 1). An allen Unterkieferzähnen war die Taschentiefe signifikant zurückgegangen (3 bis 7 mm). Allerdings fanden sich weiterhin 6 bis 7 mm tiefe Taschen im Interdentalbereich des unteren linken und rechten ersten Molaren und zweiten Prämolaren (Tabelle 1). Zu diesem Zeitpunkt war die Plaquekontrolle sehr gut (Plaque-Index

Tabelle 1 Sondierungstiefen bei Studienbeginn, bei Reevaluation und nach 8 Jahren*						
	Zahnnummer [†]					
Sondierungstiefe (mm)	46	45	44	34	35	36
Studienbeginn bukkal	6,2,6	5,2,7	4,2,3	3,3,6	3,2,3	6,2,4
Studienbeginn lingual	6,2,7	5,4,7	5,2,4	4,4,6	3,2,3	9,3,4
Reevaluation bukkal	6,2,5	3,2,6	3,2,3	3,2,5	3,2,3	6,2,3
Reevaluation lingual	4,2,5	4,3,6	3,2,3	3,3,5	3,2,3	8,2,3
8 Jahre bukkal	3,2,3	3,2,3	3,2,3	3,2,3	3,2,3	3,2,3
8 Jahre lingual	3,2,3	3,2,3	3,2,3	3,2,3	3,2,3	3,2,3

*Halbfette Ziffern bedeuten Blutung beim Sondieren.

†FDI Zahnnummerierung.

Tabelle 2 Kulturergebnisse bei Studienbeginn und nach 8 Jahren		
Kultur	Studienbeginn (%)	8 Jahre (%)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0,0	0,0
<i>P. gingivalis</i>	2,0	0,0
<i>P. intermedia</i>	3,8	0,0
<i>T. forsythia</i>	2,9	0,0
<i>Campylobacter spp</i>	0,0	0,0
<i>Eubacterium spp</i>	0,0	0,0
<i>Fusobacterium spp</i>	6,2	2,1
<i>P. micra</i>	0,0	0,0
Enterische gramnegative Stäbchen	0,0	0,0
Hefe	0,0	0,0
<i>D. pneumosintes</i>	0,0	0,0

12 %). Im oberen linken posterioren Sextanten erfolgte eine Konturierung des Knochens mit apikalen Verschiebelappen und in den unteren rechten und linken posterioren Sextanten eine offene Kürettage mit Lappenabhebung und autogener Knochentransplantation (Abb. 1a

bis d und 2a bis c). Es wurden keine Membranen verwendet. Spenderstelle war der Bereich der Retromolaren/des Ramus mandibulae. Das Transplantat bestand überwiegend aus Kortikalis, die Knochenpartikel waren 1 bis 4 mm groß. Die Patientin erhielt keine Antibiotikatherapie.



Abb. 1a Präoperative linguale Ansicht der vertikalen Defekte im unteren linken posterioren Sextanten nach Degranulierung unmittelbar vor der autogenen Transplantation.

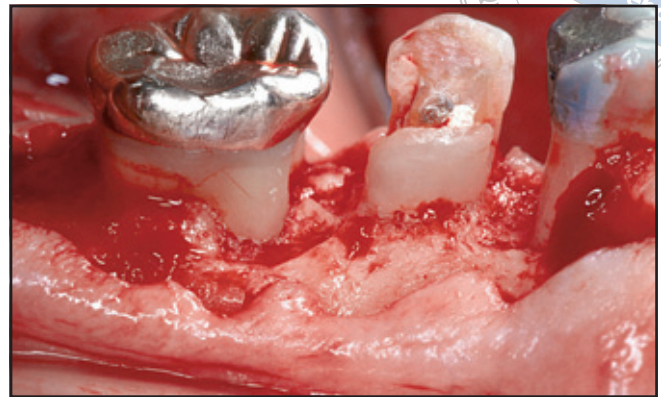


Abb. 1b Linguale Ansicht beim Zweiteingriff nach 6 Monaten.



Abb. 1c Linguale Ansicht der knöchernen Konturierung.



Abb. 1d Linguale Ansicht der definitiven Goldrestaurationen auf dem unteren linken zweiten Prämolaren und ersten Molaren 8 Jahre nach der Behandlung.

Sechs Monate nach der Transplantation wurde bei einem Zweiteingriff an beiden unteren posterioren Sextanten der Status dokumentiert und die Knochenoperation abgeschlossen (Osteoplastik und Ostektomie) (Abb. 1a bis d und 2a bis c)¹⁹. Die knöcherne Füllung der Defekte hatte dieselbe Oberflächenkonsistenz und Härte wie der angrenzende Alveolarknochen, womit eine vollständige Knochenreparatur erreicht wurde (Abb. 1b, 1c und 2b). Der untere linke zweite Prämolare und rechte erste

Molare wurden mit neuen Goldrestaurationen versorgt, um die offenen Kontakte zu schließen und die Randpassung zu verbessern (Abb. 1d und 2c). Die Kurz- und Langzeitprognose wurden allgemein als gut eingestuft, mit einer gewissen Einschränkung in Bezug auf die oberen und unteren linken zweiten Prämolaren und den unteren rechten ersten Molaren und zweiten Prämolaren.

Die Patientin bekam in den ersten beiden Jahren alle vier Monate und anschließend alle sechs Monate

eine parodontale Erhaltungstherapie und wurde klinisch und radiologisch überwacht (Abb. 3a bis f). Acht Jahre nach dem Zweiteingriff wurden periapikale Röntgenaufnahmen angefertigt, um das langfristige Ergebnis zu ermitteln, und mittels Papierspitzen mikrobiologische Proben abgenommen (Tabelle 2). Die anaeroben Kulturen zeigten keine signifikanten Mengen der häufigen Parodontalpathogene. Auch die qualitative Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit nicht stimuliertem Vollspei-

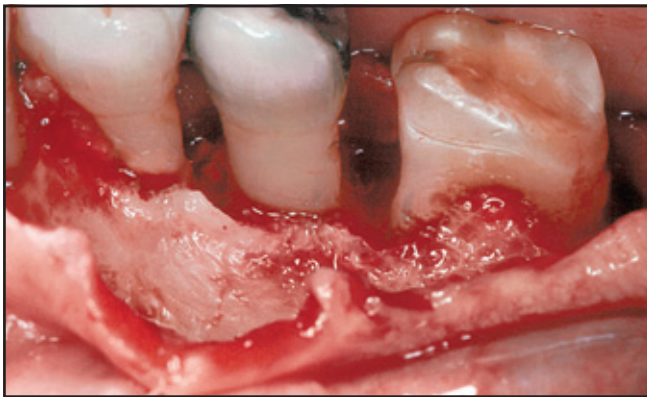


Abb. 2a Präoperative linguale Ansicht der vertikalen Defekte im unteren rechten posterioren Sextanten nach Degranulierung unmittelbar vor der autogenen Transplantation.



Abb. 2b Linguale Ansicht beim Zweiteingriff nach 6 Monaten.



Abb. 2c Linguale Ansicht der definitiven Goldrestorationen auf dem unteren rechten ersten Molar 8 Jahre nach der Behandlung.

chel konnte weder CMV noch EBV-1 nachweisen. Seit dem Abschluss der Behandlung ist der Parodontalstatus der Patientin stabil.

Diskussion

Zur Langzeiteffektivität der autogenen Knochen transplantation und Knochenkonturierung für die Behandlung einer schweren Parodontitis bei Patienten mit bekannter aggressiver Parodontitis gibt es nur

wenige Daten. Der vorliegende Fall zeigt das Langzeitergebnis einer Kombination aus Parodontalbehandlung und Knochenoperation nach einer Transplantation sowie die radiologischen und mikrobiologischen Ergebnisse acht Jahre nach der Behandlung. Die Grundlagen der operativen Knochenresektion reichen bis zum Anfang des letzten Jahrhunderts zurück, als Schluger als einer der Ersten Patienten mit schwerer Parodontitis mit einer Knochenkonturierung behandelte²⁰. Wenn

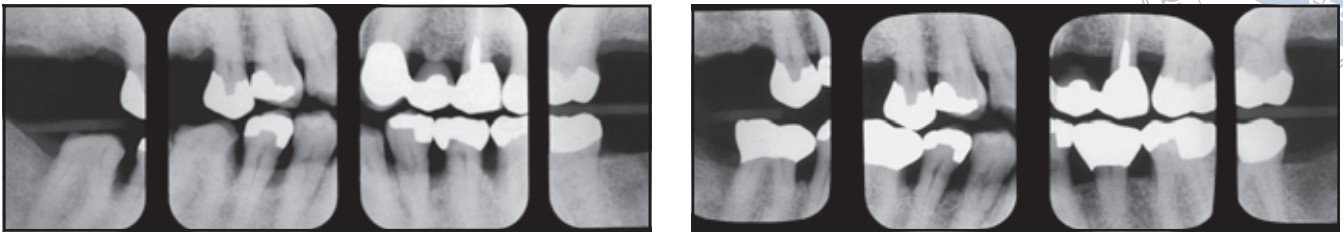


Abb. 3a und 3b (links) Prä- und (rechts) postoperative vertikale Bissflügel-aufnahmen der posterioren Sextanten.

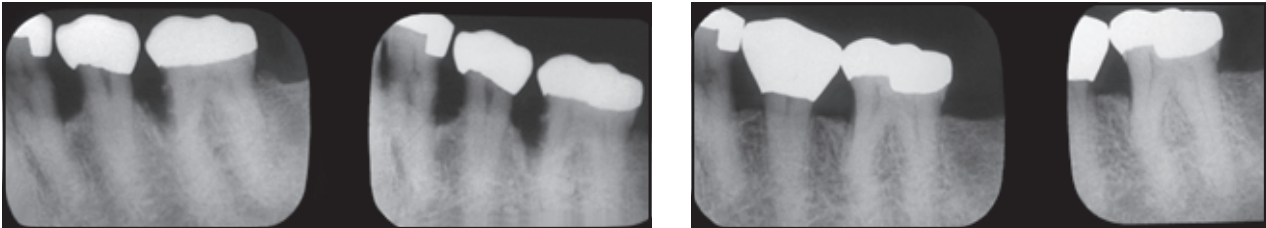


Abb. 3c und 3d (links) Prä- und (rechts) postoperative periapikale Röntgenaufnahme des unteren linken posterioren Sextanten.

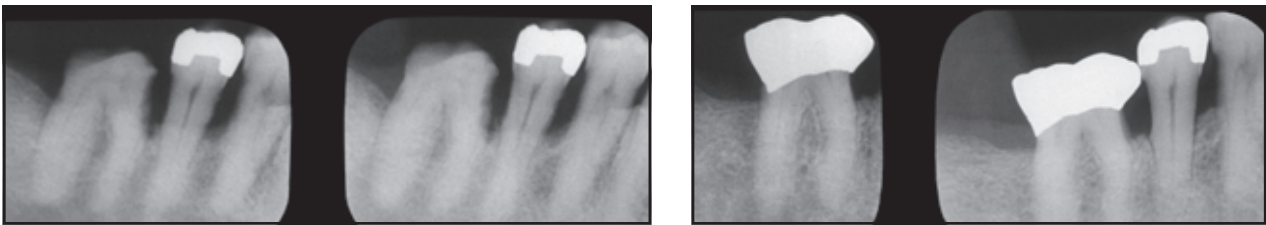


Abb. 3e und 3f (links) Prä- und (rechts) postoperative periapikale Röntgenaufnahme des unteren rechten posterioren Sextanten.

sie sorgfältig durchgeführt wird, geht diese Operation mit einem mittleren parodontalen Knochenverlust von 0,6 mm einher²¹. Außerdem wurde in wenigen Studien ein Nutzen der Knochenoperation bei der Eradikation der häufigen Parodontalpathogene belegt^{9, 10}. Die Begründung für dieses Vorgehen ist, dass das Entfernen des stützenden Knochens zur Elimination knöcherner Defekte die Wiederherstellung eines gesunden Attachmentapparats fördert. Dies ermöglicht eine gute Mundhygiene, womit das bakterielle Reservoir bei einer entsprechenden Mitarbeit der Patienten reduziert wird. In einer Gruppe aus acht Patienten mit

schwerer Parodontitis ermittelten Olsen et al.⁸ fünf Jahre nach der Behandlung eine höhere Effizienz des apikalen Verschiebelappens mit Knochenkonturierung als bei der alleinigen offenen Kürettage. Bei Letzteren hatten die Taschen nach fünf Jahren wieder ihre präoperative Tiefe erreicht und waren entzündet.

Begrenzte schwere Knochendefekte sprechen gut auf eine Knochen transplantation an^{1, 2}. Mehrere Autoren ermittelten bereits drei Monate nach der Transplantation parodontaler Defekte mit autogenem Knochen histologisch ein neues Attachment und nach acht Monaten einen ausgereiften Attachmentap-

parat^{2, 22}. Zunächst konzentrierten sich die Studien auf das osteogene Potenzial von Spongiosa und Mark und verwarfen die Kortikalis bei der Transplantation^{1, 2}. Im vorliegenden Fall wurde der Knochendefekt mit Kortikalis aus dem Bereich der Retromolaren/des Ramus mandibulae gefüllt und blieb langfristig stabil. Dichte Kortikalistransplantate enthalten hohe Konzentrationen morphogener Proteine und Wachstumsfaktoren^{23, 24}, weswegen sie im vorliegenden Fall verwendet wurden.

Bei dieser Patientin war für ein möglichst gutes Behandlungsergebnis ein mehrzeitiges Vorgehen erforderlich. Im ersten Schritt wurde

der Krankheitsfortschritt aufgehalten und die Situation stabilisiert. Im zweiten Schritt erfolgte die Knochen-Transplantation zur Rekonstruktion des stützenden Knochens. Um die offenen Kontakte zu schließen, Speisereste fernzuhalten und eine gute Mundhygiene zu ermöglichen, wurden der linke zweite Prämolare und der rechte erste Molar im Unterkiefer mit Restaurationen mit adäquater Randpassung versorgt.

Patienten mit bekannter aggressiver oder schwerer chronischer Parodontitis, die bei der Behandlung nicht mitarbeiten, haben nach dem Abschluss der Behandlung ein höheres Risiko für Komplikationen und Zahnverluste²⁵. Das hier vorgestellte Ergebnis zeigt, dass eine effiziente Parodontalbehandlung mit Erhaltungsprogramm vorhandene Parodontalpathogene unterdrücken und den klinischen Langzeiterfolg stabilisieren kann. Die Ergebnisse der Kulturen und der PCR nach acht Jahren sowie der stabile klinische und radiologische Befund belegen, dass die autogene Knochen-Transplantation und Knochenoperation das subgingivale Erregerreservoir erfolgreich eliminieren konnten. Dies wird auch durch das Fehlen oraler Herpesviren unterstützt und durch die vorhandene Lamina dura acht Jahre nach Abschluss der Behandlung.

Das Vorkommen von CMV im Parodontium korreliert positiv mit dem subgingivalen Nachweis gramnegativer anaerober Stäbchenbakterien, die zu einer aktiven Parodontitis und Alveolarkammverlust führen²⁶. Dabei verursachen CMV und anaerobe Stäbchen unabhängig voneinander einen Knochenverlust. Außerdem waren *P. gingivalis* und EBV-1 in Bereichen mit aktiver Parodontitis in signifikant höherer Zahl vorhanden als in stabilen Bereichen²⁶. Teles et al.²⁷ führten vor Kurzem eine Studie zur Krankheitsprogression bei Patienten

unter Erhaltungstherapie durch. Die meisten Testspezies kamen bei ihrer Patientenpopulation in signifikant höheren Spiegeln vor, außerdem ließ sich der rote Komplex nicht durch die supportive Parodontalbehandlung zurückdrängen. Das mittlere Alter dieser Patientengruppe mit Erhaltungstherapie betrug ähnlich wie bei unserer Patientin 57 Jahre. Flemmig et al.²⁸ wiesen mittels PCR in einer Population mit chronischer Parodontitis und einem mittleren Alter von 51,6 Jahren drei Monate nach mechanischer und antimikrobieller Therapie *A. actinomycetemcomitans* nach. Auch Buchmann et al.²⁹ wiesen bei sechs von 13 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren, die wegen einer fortgeschrittenen Parodontitis behandelt wurden, bei der Kontrolluntersuchung *A. actinomycetemcomitans* nach. Sie schlossen daraus, dass für die Infektion mit *A. actinomycetemcomitans* keine Langzeitkontrolle erreicht wurde und sein orales Vorkommen bei Patienten unter Erhaltungstherapie kein diagnostischer Faktor der Krankheitsprogression ist. Auch andere Untersucher berichteten, dass die Spiegel der Mikroorganismen bei Patienten, die wegen einer Parodontalerkrankung behandelt werden, nicht auf die Werte gesunder Patienten zurückkehrten³⁰.

Vermutlich können verschiedene Kombinationen und kritische Konzentrationen bestimmter Mikroorganismen bei empfänglichen Patienten unterschiedliche Reaktionen hervorrufen. In der vorliegenden Studie erfolgte eine qualitative PCR zum Nachweis häufiger Parodontalpathogene und Herpesviren (CMV und EBV-1). Die dabei erreichten negativen Werte untermauern die Stabilität des klinischen Ergebnisses. Die Überwachung von Patienten mit bekannter schwerer Parodontitis mittels Vollspeichel-PCR kann bei

bestimmten Risikopatienten zur Prävention der Krankheitsprogression beitragen.

Zur Ermittlung des besten Behandlungsansatzes, zum Monitoring und zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit aggressiver oder schwerer chronischer Parodontitis sind weitere Erhebungen und Fallberichte erforderlich. Auch die Ermittlung der Suszeptibilität für infektiöse Komplikationen in dieser Patientenpopulation sollte untersucht und über lange Zeit beobachtet werden.

Schlussfolgerungen

Die intraorale autogene Knochen-Transplantation ist bei Patienten mit schwerer Parodontitis ein zuverlässiges Verfahren zur Rekonstruktion des verloren gegangenen Zahnhalteapparats. Die Konturierung des Knochens trägt zum Erhalt eines gesunden Attachments bei, indem sie eine harmonische Architektur der Parodontalgewebe schafft. Diese neue Umgebung begünstigt bei therapietreuen Patienten eine gute Mundhygiene. Der multidisziplinäre parodontalprothetische Ansatz verbesserte die Langzeitergebnisse und erwies sich als ideal für die Behandlung. Die Überwachung von Patienten mit bekannter schwerer Parodontitis mittels Vollspeichel-PCR kann bei bestimmten Patientenpopulationen zur Prävention der Krankheitsprogression beitragen

Danksagungen

Die Autoren danken Dr. Winston Chee für die prothetische Behandlung und Dr. Hesham Nowzari für Unterstützung und Anleitung. Besonderer Dank gilt auch Dr. Ana Castillo und Dr. José Pontón für die Durchführung der mikrobiologischen Untersuchungen im Rahmen dieser Studie.

Literatur

1. Rosenberg MM. Free osseous tissue autografts as a predictable procedure. *J Periodontol* 1971;42:195-209.
2. Hiatt WH, Schallhorn RG. Intraoral transplants of cancellous bone and marrow in periodontal lesions. *J Periodontol* 1973;44:194-208.
3. Trombelli L, Farina R, Franceschetti G, Calura G. Single-flap approach with buccal access in periodontal reconstructive procedures. *J Periodontol* 2009;80:353-360.
4. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennström J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* 1986;13:604-616.
5. Gottlow J, Nyman S, Karring T. Maintenance of new attachment gained through guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1992;19:315-317.
6. Verdugo F, Simonian K, Smith McDonald R, Nowzari H. Quantitation of mandibular symphysis volume as a source of bone grafting. *Clin Implant Dent Relat Res* 2010;12:99-104.
7. Verdugo F, Simonian K, Smith McDonald R, Nowzari H. Quantitation of mandibular ramus volume as a source of bone grafting. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009;11(suppl 1):e32-e37.
8. Olsen CT, Ammons WF, van Belle G. A longitudinal study comparing apically repositioned flaps, with and without osseous surgery. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1985;5:10-33.
9. Tuan MC, Nowzari H, Slots J. Clinical and microbiologic study of periodontal surgery by means of apically positioned flaps with and without osseous recontouring. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:468-475.
10. Levy RM, Giannobile WV, Feres M, Haffajee AD, Smith C, Socransky SS. The effect of apically repositioned flap surgery on clinical parameters and the composition of the subgingival microbiota: 12-month data. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:209-219.
11. Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to non-surgical mechanical periodontal therapy. *Periodontol* 2000 1995;9:14-22.
12. Slots J. Herpesviral-bacterial synergy in the pathogenesis of human periodontitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:278-283.
13. Botero JE, Parra B, Jaramillo A, Contreras A. Subgingival human cytomegalovirus correlates with increased clinical periodontal parameters and bacterial coinfection in periodontitis. *J Periodontol* 2007;78:2303-2310.
14. Nowzari H, Jorgensen MG, Ta TT, Contreras A, Slots J. Aggressive periodontitis associated with Fanconi's anemia. A case report. *J Periodontol* 2001;72:1601-1606.
15. Botero JE, Contreras A, Lafaurie G, Jaramillo A, Betancourt M, Arce RM. Occurrence of periodontopathic and superinfecting bacteria in chronic and aggressive periodontitis subjects in a Colombian population. *J Periodontol* 2007;78:696-704.
16. Saygun I, Kubar A, Ozdemir A, Slots J. Periodontitis lesions are a source of salivary cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. *J Periodontol Res* 2005;40:187-191.
17. Carlos JP, Wolfe MD, Kingman A. The extent and severity index: A simple method for use in epidemiologic studies of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1986;13:500-505.
18. Hoang T, Jorgensen MG, Keim RG, Patison AM, Slots J. Povidone-iodine as a periodontal pocket disinfectant. *J Periodontol Res* 2003;38:311-317.
19. Friedman N. Periodontal osseous surgery: Osteoplasty and ostectomy. *J Periodontol* 1955;26:257-269.
20. Schluger S. Osseous resection: A basic principle in periodontal surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1949;2:316-325.
21. Selipsky H. Osseous surgery—How much need we compromise? *Dent Clin North Am* 1976;20:79-106.
22. Dragoo MR, Sullivan HC. A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans: Part I. Wound healing 2 to 8 months. *J Periodontol* 1973;44:599-613.
23. Canalis E. Effect of growth factors on bone cell replication and differentiation. *Clin Orthop Relat Res* 1985;(193):246-263.
24. Reddi AH, Wientroub S, Muthukumaran N. Biologic principles of bone induction. *Orthoped Clin North Am* 1987;18:207-212.
25. Hirschfeld L, Wasserman B. A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol* 1978;49:225-237.
26. Slots J, Sugar C, Kamma JJ. Cytomegalovirus periodontal presence is associated with subgingival *Dialister pneumosintes* and alveolar bone loss. *Oral Microbiol Immunol* 2002;17:369-374.
27. Teles RP, Patel M, Socransky SS, Haffajee AD. Disease progression in periodontally healthy and maintenance subjects. *J Periodontol* 2008;79:784-794.
28. Flemmig TF, Rüdiger S, Hofmann U, et al. Identification of *Actinobacillus actinomyces* in subgingival plaque by PCR. *J Clin Microbiol* 1995;33:3102-3105.
29. Buchmann R, Müller RF, Heinecke A, Lange DE. *Actinobacillus actinomyces* in destructive periodontal disease. Three-year follow-up results. *J Periodontol* 2000;71:441-453.
30. Listgarten MA, Levin S. Positive correlation between the proportions of subgingival spirochetes and motile bacteria and susceptibility of human subjects to periodontal deterioration. *J Clin Periodontol* 1981;8:122-138.