

## Subepitheliales Bindegewebstransplantat mit Wachstumsfaktor zur Behandlung von Gingivarezessionen im Oberkiefer



Robert P. Rubins, DDS, MScD<sup>1</sup>  
 Paul N. Tolmie, DDS<sup>1</sup>  
 Kenneth T. Corsig, DMD, MHS<sup>1</sup>  
 Eric N. Kerr, DDS, MS<sup>1</sup>  
 David M. Kim, DDS, DMSc<sup>2</sup>

*Die Behandlung von Gingivarezessionen gehört zu den Herausforderungen der Zahnmedizin. Laut mehrerer neuerer systematischer Reviews ist das Bindegewebstransplantat (CTG) in Kombination mit dem koronalen Verschiebelappen (CAF) bezogen auf alle Ergebnisvariablen am effektivsten für die Behandlung von Rezessionen der Miller-Klasse I und II. In letzter Zeit gab es Fortschritte mit rekombinanten Wachstumsfaktoren, die die Möglichkeit zur Verbesserung der Ergebnisse von Verfahren mit CAF + CTG bieten. In der vorliegenden prospektiven konsekutiven Fallserie wurde rekombinanter humaner Platelet-derived Growth Factor-BB (rhPDGF-BB) gemeinsam mit einem CTG zur Behandlung von Rezessionsdefekten der Miller-Klasse I und II eingesetzt. Die keratinisierte Gingiva und die prozentuale Wurzeldeckung hatten sechs Monate postoperativ im Vergleich zu früheren Kontrollen zugenommen. Die anderen Ergebnisvariablen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Behandlungsansätzen. Die Zugabe von rhPDGF-BB scheint auch die frühe Wundheilung zu verbessern. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2013;33:41–47.)*

<sup>1</sup> Privatpraxis, Charlotte, North Carolina, USA.

<sup>2</sup> Assistenzprofessor, Department of Oral Medicine, Infection, and Immunity, Division of Periodontics, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

Korrespondenz an: Dr. Robert P. Rubins, Charlotte Perio, 3535 Randolph Rd, Suite 103-R, Charlotte, NC 28211, USA. Fax: +1 704 365-8640, E-Mail: bobrubins@charlotteperio.com

©2013 Quintessenz Verlags-GmbH

Da Gingivarezessionen anatomische, funktionelle und ästhetische Defekte sind, wird auch weiterhin versucht, das Ergebnis ihrer chirurgischen Behandlung zu verbessern. In mehreren neuen systematischen Reviews wurden die verschiedenen therapeutischen Ansätze kritisch untersucht, darunter koronale Verschiebelappen (CAF) alleine oder in Verbindung mit einem subepithelialen Bindegewebs-transplantat (CTG), die gesteuerte Geweberegeneration (GTR), CAF in Kombination mit Schmelzmatrix-Derivat und CAF in Kombination mit azellulärer dermaler Matrix<sup>1–5</sup>. Während auch Alternativbehandlungen zu CAF + CTG weiterhin vielversprechende Ergebnisse erreichen, bestätigen evidenzbasierte Daten der Literatur, dass nur die Behandlung mit CAF + CTG bei allen Studienparametern zuverlässig klinisch effektiv ist. Dies betrifft insbesondere die langfristige Stabilität der Wurzeldeckung, die Zunahme des keratinisierten Gewebes und die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer kompletten Wurzeldeckung<sup>2–9</sup>. Somit gilt die Behandlung mit CAF + CTG meist als Goldstandard bei der Reduktion oder Elimination von Gingivarezessionen.

Trotz der klinischen Effektivität ist die Verwendung des CTG bei der Behandlung von Rezessionsdefekten mit zahlreichen Einschränkungen verbunden. Dazu gehört vor allem, dass CAF + CTG auf die parodontale Regene-

ration des fehlenden Attachmentapparats nur eine eingeschränkte Auswirkung haben. Stattdessen belegen die meisten Studien eine Heilung durch ein langes Saumepithel oder durch eine Adaption des Bindegewebes an die angrenzenden Wurzeloberflächen<sup>10–14</sup>. Klinisch führt die erforderliche zweite Spenderstelle zu einer zusätzlichen operativen Morbidität. Weiterhin ist nur eine begrenzte Gewebemenge vorhanden, sodass bei einer Operation nur wenige Rezessionsbereiche behandelt werden können<sup>15,16</sup>.

Neuere Fortschritte mit Tissue Engineering und dem rekombinanten Wachstumsfaktor ermöglichen eine Verbesserung des klinischen und regenerativen Ergebnisses bei der Behandlung von Gingivarezessionen. Rekombinanter humaner Platelet-derived Growth Factor-BB (rhPDGF-BB) spielt eine wichtige Rolle bei der Förderung der Neovaskularisierung, wirkt potenziell mitogen und chemotaktisch auf die Parodontalzellen und könnte daher die frühe Wundheilung und das regenerative Ergebnis bei der Behandlung von Rezessionsdefekten verbessern<sup>17–19</sup>. Die veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien sowie konsekutive Fallserien haben überlegene Ergebnisse bei der Verwendung von Wachstumsfaktor ermittelt. Wenn rhPDGF-BB mit einer geeigneten Trägermatrix kombiniert wurde, konnte eine effektive Regeneration aller drei Gewebe des Attachmentapparats beobachtet werden<sup>20–25</sup>.

Bislang wurde noch in keiner Veröffentlichung die Sicherheit und Effizienz einer Kombination von CTG mit rhPDGF-BB bei der Behandlung von Rezessionsdefekten untersucht. In der vorliegenden prospektiven konsekutiven Fallserienstudie wurde das klinische Ergebnis der Rezessionsbehandlung anhand von Parametern wie der frühen Wundheilung ermittelt. Dazu wurden Rezessionen der Miller-Klasse I und II im oberen

Frontzahnbereich und an den oberen Prämolaren nach der Behandlung mit CAF in Kombination mit einem CTG und rhPDGF-BB untersucht.

## Material und Methode

An dieser prospektiven konsekutiven Fallserienstudie nahmen 15 gesunde Patienten (fünf Frauen, 10 Männer; Alter von 28 bis 59 Jahre) teil. Sie zeigten Rezessionsdefekte der Miller-Klasse I oder II mit einer Tiefe von  $\geq 2$  mm (mittlere Defekttiefe  $2,9 \pm 0,6$  mm). Alle Patienten unterzeichneten bei einem separaten Besuch eine Einwilligungserklärung gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 in der revidierten Form von 2000, und bestätigten, verstanden zu haben, dass sie die Studienteilnahme jederzeit beenden können. Ein Ausschlusskriterium war der Konsum nikotinhaltiger Substanzen. Die Patienten wiesen einzelne oder mehrere benachbarte Rezessionen im Oberkiefer auf. Bei der Behandlung mehrerer benachbarter Defekte wurde der Zahn mit dem größten Defekt als Testzahn definiert und in diese Serie aufgenommen.

## Klinische Evaluation

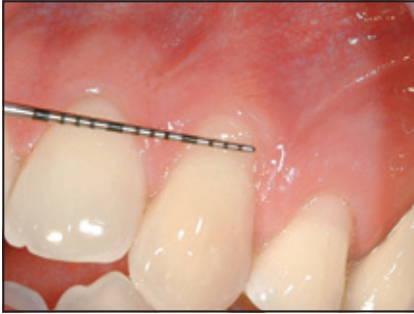
Für eine Studienteilnahme mussten die Patienten bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Beim Erstbesuch wurden die Defekte untersucht und fotografiert und die Messwerte dokumentiert. Nach dem Baseline-Screening und der Operation wurden alle Patienten für sechs Monate beobachtet. Bei Studienbeginn wurden intraorale Röntgenaufnahmen angefertigt, um zugrunde liegende Parodontalerkrankungen auszuschließen. Bei jedem Patienten wurden folgende klinische Parameter erhoben: Rezessionstiefe (RD) und Rezessionsbreite (RW), mittbukkale

Sondierungstiefe (PD), klinischer Attachmentlevel (CAL), Breite des keratinisierten Gewebes vom freien Gingivarand bis zur Mukogingivalgrenze sowie Plaque- und Gingiva-Indizes. Die postoperativen Fotografien dokumentieren die frühe und späte Wundheilung nach einer, zwei, vier, sechs, acht, 12 und 24 Wochen. Die Abschlussmessungen der klinischen Parameter erfolgten nach 24 Wochen.

## Chirurgisches Vorgehen

Vor der Operation wurden alle Patienten in oraler Hygiene und Prophylaxe unterwiesen und erhielten erst dann einen Operationstermin, wenn ihre Plaquekontrolle sichergestellt war.

Bei der Operation erfolgte nach Lokalanästhesie (2 % Lidocain mit 1:100000 Adrenalin) eine Kürettage des exponierten Wurzelanteils mit Handinstrumenten mit anschließender Politur. Die Wurzeloberfläche wurde mit 24 % Ethylendiamintetraacetat konditioniert und gründlich mit steriler Kochsalzlösung gespült. Nach horizontaler intrasulkulärer Inzision im Bereich der Rezession wurde ein bukkaler Spaltlappen abgehoben und der faciale Anteil der Interdentalspaltillen deepithelisiert. Ein horizontaler periostaler Entlastungsschnitt an der Basis des Weichgewebslappens stellte eine spannungsfreie Lappenmobilisation sicher. Anschließend wurde mit einer Single-Incision-Technik ein palatinales CTG entnommen, in ein steriles Dappenglas gelegt und für mindestens 15 Minuten mit 0,5 ml einer Lösung mit 0,3 mg/ml rhPDGF-BB (Gem 21S, Osteohealth) hydriert. Die exponierte Wurzeloberfläche wurde mit dem hydrierten CTG abgedeckt, das mit multiplen resorbierbaren Nähten fixiert wurde (Chromic Gut, Ethicon). Anschließend wurde der Weichgewebslappen mit minimaler Spannung oder spannungsfrei nach



**Abb. 1a** Patient 1. Klinischer Ausgangsbefund eines oberen linken Eckzahns ohne keratinisierte Gingiva und mit einer Rezessionstiefe und -breite von 3 mm.

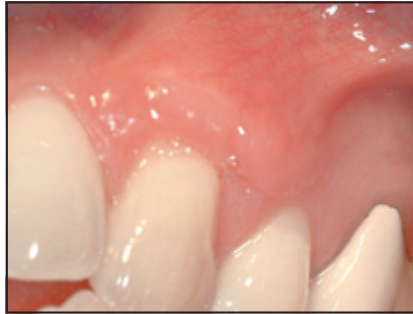


**Abb. 1b** Eine Woche postoperativ. Die Schwellung und Entzündung sind minimal.



**Abb. 1c** Nach 2 Wochen war das Gewebe gesund und der Gingivasaum lag auf Höhe der SZG.

**Abb. 1d** (links) 8 Wochen postoperativ. Weiterer Fortschritt der Heilung und stabile Höhe des Weichgewebes.



**Abb. 1e** (rechts) Klinischer Befund 24 Wochen postoperativ. Die keratinisierte Gingiva hat um 4 mm zugenommen und die Wurzeldeckung lag bei 100 %.



koronal verschoben und auf Höhe der Schmelz-Zement-Grenze (SZG) vernäht (Vicryl, Ethicon).

Die Patienten wurden angewiesen, die Zähne im behandelten Bereich nicht zu putzen, sondern zwei Wochen lang zweimal täglich den Mund mit Chlorhexidin 0,12 % spülen. In den folgenden zwei Wochen trugen die Patienten Chlorhexidin mit einem Wattestäbchen auf die behandelten Bereiche auf. Danach begannen die Patienten wieder mit dem Zähneputzen in einer Technik, die in den operierten Bereichen ein nach apikal gerichtetes Trauma durch die Zahnbürste verhinderte.

### Statistische Auswertung

Für jede klinische Messung wurden deskriptive statistische Werte berechnet,

wie Mittelwert, Median und Standardabweichung. Die quantitativen Unterschiede zwischen dem Ausgangswert und dem Wert 24 Wochen/sechs Monate postoperativ wurden mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersucht. Alle statistischen Untersuchungen erfolgten mit STATA-9.1-Software (StataCorp). P-Werte < 0,05 galten als statistisch signifikant.

## Ergebnisse

### Frühe Wundheilung

Die klinische Untersuchung an mehreren Zeitpunkten nach dem Eingriff erlaubte die Beurteilung der frühen Wundheilung. Unmittelbar postoperativ kam es nur zu einer geringfügigen Schwellung, Entzündung und Schmerzen, die sich progressiv über

die nachfolgenden Messzeitpunkte besserten. Postoperativ traten keine Infektionen auf. Farbe und Aussehen der Gingiva passten gut zu den angrenzenden Weichgeweben (Abb. 1 und 2).

### Beurteilung der Wundheilung nach sechs Monaten

Während der sechsmonatigen Beobachtungsphase traten keine signifikanten, mit der Behandlung assoziierten unerwünschten Effekte auf. Bei allen behandelten Defekten heilte das marginale Gingivagewebe, erschien gesund und zeigte keine Hinweise auf eine residuelle Schwellung oder Entzündung. Die transplantierten Bereiche fügten sich in Farbe und Aussehen gut in die angrenzenden Weichgewebe ein (Abb. 1 bis 4).



**Abb. 2a** Patient 2. Klinischer Ausgangsbefund eines oberen linken Eckzahns mit 2 mm keratinisierter Gingiva und einer Rezessionstiefe von 3 mm.

**Abb. 2b** Nach 4 Wochen besteht eine minimale Schwellung. Der Gingivarand lag auf Höhe der SZG.

**Abb. 2c** 8 Wochen postoperativ. Die marginalen Gewebe waren gesund und blieben stabil auf Höhe der SZG.

**Abb. 2d** Klinischer Befund 24 Wochen postoperativ. Die Zunahme der keratinisierten Gingiva um 3 mm (insgesamt 5 mm keratinisierte Gingiva) und eine Wurzeldeckung von 100 % wurden beobachtet.



**Abb. 3a** (links) Patient 3. Klinischer Ausgangsbefund eines oberen linken zentralen Schneidezahns mit 2 mm keratinisierter Gingiva, einer Rezessionstiefe von 3 mm und einer Rezessionsbreite von 5 mm.

**Abb. 3b** (rechts) Klinischer Befund 24 Wochen postoperativ mit einer Zunahme der keratinisierten Gingiva um 1 mm (insgesamt 3 mm keratinisierte Gingiva) und einer Wurzeldeckung von 100 %.



**Abb. 4a** (links) Patient 4. Klinischer Ausgangsbefund des oberen rechten Eckzahns mit 1 mm keratinisiertem Gewebe, einer Rezessionsbreite von 4 mm und einer Rezessionstiefe von 2 mm.

**Abb. 4b** (rechts) Klinischer Befund 24 Wochen postoperativ mit einer Zunahme der keratinisierten Gingiva um 3 mm (insgesamt 4 mm keratinisierte Gingiva) und einer Wurzeldeckung von 100 %.

**Tabelle 1** Klinische Messwerte zu Beginn und nach 24 Wochen

	PI	GI	CAL (mm)	RD (mm)	RW (mm)	PD mittbukkal (mm)	Befestigte Gingiva (mm)
<b>Ausgangswert</b>							
Mittelwert $\pm$ SA	0,3 $\pm$ 0,5	0,1 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,6	2,9 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,8
Bereich	0,0–1,0	0,0–1,0	4,0–6,0	2,0–4,0	3,0–5,0	1,0–2,0	0,0–2,0
Median	0,0	0,0	4,0	3,0	4,0	1,0	1,0
<b>24 Wochen</b>							
Mittelwert $\pm$ SA	0,1 $\pm$ 0,4	0,1 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,5	0,1 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 1,2	1,3 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 1,4
Bereich	0,0–1,0	0,0–1,0	1,0–2,0	0,0–1,0	0,0–3,0	1,0–2,0	1,0–7,0
Median	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	1,0	4,0
<b>P</b>	0,083	> 0,99	> 0,001*	> 0,001*	> 0,001*	0,654	> ,001*

SA = Standardabweichung, PI = Plaque-Index, GI = Gingiva-Index, CAL = Höhe des klinischen Attachments, RD = Rezessionstiefe; RW = Rezessionsbreite, PD = Sondierungstiefe.  
\*Statistisch signifikant.

### Klinische Parameter nach sechs Monaten

Zu Beginn und nach 24 Wochen wurden mehrere klinische Parameter gemessen (Tabelle 1). Die mittlere PD war zu beiden Zeitpunkten gleich, ohne signifikante Unterschiede zwischen Studienbeginn und Woche 24. Allerdings bestand ein statistisch signifikanter Unterschied des mittleren CAL zwischen dem Ausgangswert (4,3  $\pm$  0,6 mm) und Woche 24 (1,5  $\pm$  0,5 mm) ( $P > 0,001$ ), mit einer mittleren Verbesserung um 2,8 mm. Auch die Breite der keratinisierten Gingiva unterschied sich statistisch signifikant ( $P > 0,001$ ) zwischen dem Ausgangswert (1,3  $\pm$  0,8 mm) und Woche 24 (3,9  $\pm$  1,4 mm) mit einer mittleren Zunahme um 2,66 mm.

Die Veränderung der mittleren RD und RW von Studienbeginn bis Woche 24 war statistisch signifikant, wobei die mittlere RD von 2,9  $\pm$  0,6 mm auf 0,1  $\pm$  0,3 mm und die mittlere RW von 3,7  $\pm$  0,8 mm auf 0,6  $\pm$  1,2 mm sank. Infolge der RD-Verbesserung lag die mittlere prozentuale Wurzeldeckung in dieser prospektiven konsekutiven Fallserie nach sechs Monaten bei 97,8 %.

### Diskussion

In multiplen systematischen Reviews wird ein konsistentes, effektives klinisches Ergebnis bei der Verwendung von CTG in Verbindung mit CAF belegt. Daher gehen viele Ärzte davon aus, dass diese Kombination der therapeutische Goldstandard zur Behandlung von Rezessionsdefekten ist<sup>1–5</sup>. In einem systematischen Cochrane-Review über Miller-Klasse I- und II-Defekte ermittelten Chamberone et al.<sup>5</sup>, dass CTG + CAF eine mittlere Wurzeldeckung von 84 bis 95,1 % erreichten, womit sie allen anderen Ansätzen zur Behandlung von Rezessionsdefekten überlegen sind. In einem systematischen Review von Cairo et al.<sup>4</sup> wurde als primäre Ergebnisvariable die komplette Wurzeldeckung untersucht. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass CTG + CAF mit höchster Wahrscheinlichkeit zu einer kompletten Wurzeldeckung führen und Gingivarezessionen der Miller-Klasse I und II reduzieren. Ihr systematisches Review bestätigte auch, dass CTG + CAF zur stärksten Zunahme der keratinisierten Gingiva führen<sup>4</sup>. Obwohl das CTG ohnehin schon bei den meisten, wenn nicht sogar allen klinischen Ergebnissen besser abschneidet, könnte die

Verwendung von rekombinatem Wachstumsfaktor seinen Erfolg bei der Behandlung von Rezessionsdefekten noch verbessern.

Ende der 1980er-Jahre wurde erstmals entdeckt, dass PDGF-BB die Regeneration von Zement, Parodontalligament und Knochen fördert. Seitdem wurden fast 100 Studien an Tieren und Menschen zur stimulativen Wirkung von PDGF-BB auf die Chemotaxis und Proliferation von Parodontalligament und Alveolarknochenzellen durchgeführt<sup>22,26,27</sup>. Wegen seiner entscheidenden Rolle in der angiogenen Kaskade bei der Neovaskularisierung und seiner synergistischen Funktion zum Vascular Endothelial Growth Factor und anderen Wachstumsfaktoren fördert PDGF-BB aktiv die frühe Wundheilung<sup>17,18</sup>. In der vorliegenden Fallserie wurde durch die Kombination von CTG mit rhPDGF-BB untersucht, welche möglichen Wirkungen PDGF-BB auf die Ergebnisvariablen der Behandlung von Rezessionsdefekten der Miller-Klasse I und II im Oberkiefer hat.

Im Jahr 2003 veröffentlichten Oates et al.<sup>2</sup> ein systematisches Review über die operative Behandlung von Gingivarezession. In Tabelle 2 sind die untersuchten mittleren Ergebnisvariablen der Kombination

**Tabelle 2 Vergleich der Mittelwerte aus dieser Studie und früherer Normwerte der CTG-Behandlung**

	Vorliegende Studie		Früherer mittlerer Normwert <sup>2</sup>
	Mittelwert	Mittlere Veränderung	
<b>Mittbukale PD (mm)</b>			
Ausgangswert	1,3 ± 0,5		
24 Wochen	1,3 ± 0,5	0,0	+0,11 ± 0,32
<b>Mittbukaler CAL (mm)</b>			
Ausgangswert	4,3 ± 0,6		
24 Wochen	1,5 ± 0,5	2,8	+2,62 ± 0,68
<b>Breite der keratinisierten Gingiva (mm)</b>			
Ausgangswert	1,3 ± 0,8		
24 Wochen	3,9 ± 1,4	2,6	+1,52 ± 0,96
<b>RD (mm)</b>			
Ausgangswert	2,9 ± 0,6		
24 Wochen	0,1 ± 0,3	2,8	+2,68 ± 0,45
% Wurzeldeckung (24 Wochen)	97,8		77,9 ± 10,0
<b>RW (mm)</b>			
Ausgangswert	3,7 ± 0,8		
24 Wochen	0,6 ± 0,8	-3,1	
<b>PI</b>			
Ausgangswert	0,3 ± 0,5		
24 Wochen	0,1 ± 0,4	-0,2	
<b>GI</b>			
Ausgangswert	0,1 ± 0,4		
24 Wochen	0,1 ± 0,4	0,0	

PD = Sondierungstiefe, CAL = Höhe des klinischen Attachments, RD = Rezessionstiefe, RW = Rezessionsbreite, PI = Plaque-Index, GI = Gingiva-Index.

von CTG + CAF bei Rezessionsdefekten der Miller-Klasse I und II und die Ergebnisse der vorliegenden Studie gegenübergestellt. Bezogen auf die Zunahme der mittbukalen PD- und CAL-Werte sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie und des systematischen Reviews von Oates et al.<sup>2</sup> nahezu identisch. Die mittlere Zunahme der keratinisierten Gingiva war jedoch in der vorliegenden Studie höher (+2,6 mm vs. +1,52 mm). Bei der mittleren Veränderung der RD sind die Ergebnisse fast identisch (Zunahme der Wurzeldeckung in der vorliegenden Studie um +2,8 mm vs. +2,68 mm bei Oates et al.). Die mittlere prozentuale Wurzeldeckung unterscheidet sich jedoch; hier erga-

ben sich in der vorliegenden Studie 97,8 % und in dem systematischen Review<sup>2</sup> 77,9 %. Eine Besserung der Mittelwerte fand sich auch für die Zunahme der keratinisierten Gingiva und die prozentuale Wurzeldeckung. Die weiteren Mittelwerte der Ergebnisvariablen waren zwischen dem Review und der vorliegenden Fallserie vergleichbar.

Die vorliegende konsekutive Fallserie liefert zwar nur erste Hinweise und ist keine randomisierte kontrollierte Studie. Trotzdem können sich bei der Behandlung von Rezessionsdefekten der Miller-Klasse I und II im Oberkiefer mit CTG + CAF unter Zugabe von rhPDGF-BB mehrere Ergebnisvariablen verbessern, unter

anderem, wie in dieser Studie, die frühe Wundheilung. Allerdings sind weitere Studien, wie randomisierte kontrollierte Studien an einer größeren Anzahl von Probanden, erforderlich, bevor definitive Aussagen zu den Vorteilen einer Zugabe von rhPDGF-BB zu CTG bei der Behandlung von Rezessionsdefekten im Oberkiefer möglich sind.

### Danksagung und Interessenerklärung

Unser besonderer Dank gilt Dr. Stuart Kay, Wissenschaftsjournalist und Berater, für seine Unterstützung bei der Organisation und Herstellung dieses Manuskripts. Außerdem

danken die Autoren Dr. Soo-Woo Kim für die statistische Auswertung. Diese Studie wurde durch Fördergelder von Osteohealth finanziert. Die Autoren geben bezogen auf diese Studie keine Interessenkonflikte an.

## Literatur

1. Rocuzzo M, Bunino M, Needleman I, Sanz M. Periodontal plastic surgery for treatment of localized gingival recessions: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2002;29(suppl 3):178–194.
2. Oates TW, Robinson M, Gunsolley JC. Surgical therapies for the treatment of gingival recession. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:303–320.
3. Cheng YF, Chen JW, Lin SJ, Lu HK. Is coronally positioned flap procedure adjunct with enamel matrix derivative or root conditioning a relevant predictor for achieving root coverage? A systemic review. *J Periodontol Res* 2007;42:474–485.
4. Cairo F, Pagliaro U, Nieri M. Treatment of gingival recession with coronally advanced flap procedures: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2008;35 (suppl):136–162.
5. Chambrone L, Sukekava F, Araújo MG, Pustiglioni FE, Chambrone LA, Lima LA. Root-coverage procedures for the treatment of localized recession-type defects: A Cochrane systematic review. *J Periodontol* 2010;81:452–478.
6. Harris RJ. Root coverage with connective tissue grafts: An evaluation of short- and long-term results. *J Periodontol* 2002;73:1054–1059.
7. de Silva RC, Joly JC, de Lima AF, Tatakis DN. Root coverage using the coronally positioned flap with or without a subepithelial connective tissue graft. *J Periodontol* 2004;75:413–419.
8. Greenwell H, Fiorellini J, Giannobile W, et al. Oral reconstructive and corrective considerations in periodontal therapy. *J Periodontol* 2005;76:1588–1600.
9. Rossberg M, Eickholz P, Raetzke P, Ratka-Krüger P. Long-term results of root coverage with connective tissue in the envelope technique: A report of 20 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:19–27.
10. Harris RJ. Human histologic evaluation of root coverage obtained with a connective tissue with partial thickness double pedicle graft. A case report. *J Periodontol* 1999;70:813–821.
11. Harris RJ. Successful root coverage: A human histologic evaluation of a case. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999;19:439–447.
12. Bruno JF, Bowers GM. Histology of a human biopsy section following the placement of a subepithelial connective tissue graft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:225–231.
13. Majzoub Z, Landi L, Grusovin MG, Cordio G. Histology of connective tissue graft. A case report. *J Periodontol* 2001;72:1607–1615.
14. Goldstein M, Boyan BD, Cochran DL, Schwartz Z. Human histology of new attachment after root coverage using subepithelial connective tissue graft. *J Clin Periodontol* 2001;28:657–662.
15. Cummings LC, Kaldahl WB, Allen EP. Histologic evaluation of autogenous connective tissue and acellular dermal matrix grafts in humans. *J Periodontol* 2005;76:178–186.
16. Griffin TJ, Cheung WS, Zavras AI, Damoulis PD. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol* 2006;77:2070–2079.
17. Mariotti M, Maier J. Angiogenesis: An overview. In: Forough R (ed). *New Frontiers in Angiogenesis*. Netherlands: Springer Verlag, 2006:1–29.
18. Li WW, Tsakayannis D, Li VW. Angiogenesis: A control point for normal and delayed wound healing. *Contemp Surg* 2003;(suppl):5–11.
19. Giannobile W. Periodontal tissue regeneration by polypeptide growth factors and gene transfer. In: Lynch SE, Genco RJ, Marx RE (eds). *Tissue Engineering Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Chicago: Quintessence, 1999:231–243.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. McGuire MK, Scheyer ET. Comparison of recombinant human platelet-derived growth factor-BB plus beta tricalcium phosphate and a collagen membrane to subepithelial connective tissue grafting for the treatment of recession defects: A case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:127–133.
24. McGuire MK, Scheyer ET, Schupbach P. Growth factor-mediated treatment of recession defects: A randomized controlled trial and histologic and micro-computed tomography examination. *J Periodontol* 2009;80:550–564.
25. McGuire MK, Scheyer ET, Nevins M, Schupbach P. Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB with beta tricalcium phosphate or connective tissue: A histologic and micro-computed tomographic examination. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29:7–21.
26. 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.
27. Matsuda N, Lin WL, Kumar NM, Cho MI, Genco RJ. Mitogenic, chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol* 1992;63:515–525.