

Gesteuerte Geweberegeneration mit einer Kollagenbarriere und Knochenverschiebung bei nicht umschlossenen intraossären Defekten



Toshiro Kodama, DDS, PhD¹
Masato Minabe, DDS, PhD²
Takashi Sugiyama, DDS, PhD³
Eiko Mitarai, DDS⁴
Hajime Fushimi, DDS, PhD⁵
Daisuke Kitsugi, DDS, PhD⁶
Kouji Tsutsumi, DDS³
Makiko Katsuki, DDS¹

In dieser klinischen Studie wurde die Effektivität der gesteuerten Geweberegeneration mit einer resorbierbaren Kollagenmembran und Knochenverschiebung bei nicht umschlossenen intraossären Defekten untersucht. Gemessen wurden die Veränderungen der Sondierungstiefe und des Attachmentniveaus sowie das radiologische Knochenniveau nach sechs Monaten, einem und zwei Jahren. Die postoperativen klinischen und radiologischen Werte unterschieden sich signifikant von den präoperativ gemessenen Werten. Der prozentuale Anteil der Defektfüllung korrelierte positiv mit der Ausgangstiefe, nicht jedoch mit der Breite des Knochendefekts. Die nicht umschlossenen intraossären Defekte, die mit diesem kombinierten regenerativen Verfahren behandelt wurden, besserten sich klinisch und radiologisch. (Int J Par Rest Zahnheilk 2013;33:751–758.)

- ¹ Privatpraxis, Kagoshima, Japan.
- ² Privatpraxis, Inage-ku, Chiba, Japan.
- ³ Privatpraxis, Yokohama, Kanagawa, Japan.
- ⁴ Privatpraxis, Nakatsu, Oita, Japan.
- ⁵ Privatpraxis, Yokosuka, Kanagawa, Japan.
- ⁶ Privatpraxis, Saku, Nagano, Japan.

Korrespondenz an: Dr. Toshiro Kodama, Kodama Dental Clinic, Amano Bldg. 4F, 13-8 Kajiya-cho, Kagoshima 892-0846, Japan. Fax: +81-99-222-9926.
E-Mail: saiken@fg7.so-net.ne.jp

©2013 by Quintessence Publishing Co Inc.

In randomisierten kontrollierten Multi-center- und Fallkontrollstudien konnte gezeigt werden, dass die regenerative Parodontaloperation mit gesteuerter Geweberegeneration (GTR) oder Schmelzmatrix-Protein (EMD) bessere Ergebnisse erbringt, verglichen mit der alleinigen offenen Kürettage von umschlossenen intraossären Defekten, bei denen ein Raumerhalt möglich ist¹⁻⁹. Im Gegensatz dazu ist bei nicht umschlossenen intraossären Defekten eine kombinierte Therapie mit einem Knochentransplantat und EMD oder GTR effektiver. Allerdings gibt es nur begrenzte Evidenz für die Überlegenheit dieser Kombinationstherapie im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit GTR oder EMD^{8,10-13}. Vor allem die Kosteneffektivität der Kombinationstherapie sollte weiter untersucht werden^{12,13}. Die Morphologie von nicht umschlossenen intraossären Defekten ist komplex und der Defekt oft sehr breit. In solch einem Fall lässt sich nur schwer eine Osteokonduktivität erreichen, der Gingivalappen über dem Transplantat ist nur unzureichend durchblutet und es entwickelt sich oft eine Gingivarezession. Alle diese Faktoren haben einen negativen Einfluss auf das Behandlungsergebnis^{14,15}. Die Knochenverschiebung nach Ewen und Ross et al.^{16,17} bedient sich eines gestielten Knochentransplantats. Da das Operationsverfahren schwierig ist und eine ausreichende Menge von

sene intraossäre Defekte, deren Eigenschaften in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

Klinische und radiologische Untersuchung

Die klinischen Messungen an den Defekten wurden nach Abschluss der kausalen Vorbehandlung (Ausgangswert) sowie sechs, 12 und 24 Monate nach der regenerativen Behandlung durchgeführt. Die Sondierungstiefe (PD) und die sondierte Attachmenthöhe (PAL) wurden mit einer kalibrierten Parodontalsonde auf die nächsten 0,5 mm genau erfasst. Die Sonde wurde mit leichtem Druck in vertikaler Richtung vorgeschoben. Für die PAL diente die Schmelz-Zement-Grenze (SZG) als Referenzniveau. Sofern approximal eine Restauration vorhanden war, wurde statt der SZG deren apikalster Punkt gewählt (Restaurationsrand). Die Gingivarezession (GR) wurde durch die Messung des Abstands zwischen der SZG und dem Gingivasaum ermittelt. Jeder Zahn mit einem intraossären Defekt wurde an sechs Stellen gemessen (mesiobukkal, mesiolingual, lingual, distolingual, distobukkal und bukkal) und dabei der tiefste Punkt des Defekts dokumentiert. Bei allen Untersuchungszeitpunkten wurden die klinischen Parameter erfasst. Bei der Operation wurde klinisch die Defektmorphologie ermittelt. Die Größe des intraossären Defekts wurde am tiefsten interdentalen Punkt des Defekts von der SZG bis zum Alveolarkamm und von der SZG bis zur Defektbasis gemessen. Die Defektbreite war als der rechtwinklige Abstand zwischen dem koronalen interdentalen Knochenrand und der Wurzeloberfläche (mesiodistal) und der bukkolingualen (palatinalen) Defektlänge definiert. Die Tiefe der ein-, zwei und dreiwandigen Kompo-

Tabelle 1 Defekteigenschaften (Mittelwert \pm SA und Bereich)

	Komponenten des Knochendefekts				Gesamt
	3- und 2-wandig		2- und 1-wandig		
Anzahl	22		8		30
Defekttiefe (mm)	5,8 \pm 1,0 (4–8)		5,6 \pm 0,5 (5–6)		5,7 \pm 0,9 (4–8)
Knochendefekt	3-wandig	2-wandig	2-wandig	1-wandig	
Komponente 1-, 2-, 3-wandig	2,1 \pm 0,9 (1–4)	3,6 \pm 1,1 (2–6)	1,5 \pm 0,5 (1–2)	4,1 \pm 0,6 (3–5)	
Mesiodistale Defektbreite (mm)					4,5 \pm 0,7 (3–6)
Bukkalinguale (palatinale) Defektbreite (mm)					4,9 \pm 0,8 (4–6)

SA = Standardabweichung.

qualitativ hochwertigem Knochen für die Verschiebung in den Knochendefekt zur Verfügung stehen muss, wird dieses Verfahren nur selten durchgeführt und es sind keine klaren Indikationen definiert¹⁸. In der vorliegenden retrospektiven Fallserie wurde die Behandlung nicht umschlossener intraossärer Defekte mit einer GTR und einer resorbierbaren Kollagen-Barrieremembran und Knochenverschiebung evaluiert.

Material und Methode

Patienten und behandelte Defekte

An dieser Studie nahmen 22 Patienten mit schwerer Parodontitis und ohne bekannte systemische Krankheiten teil. Die Einschlusskriterien waren: (1) keine Einnahme systemischer

Medikamente, (2) gute Mundhygiene (Full Mouth Plaque-Index < 20 %), (3) mehr als ein Zahn mit einem Attachmentverlust von mindestens 5 mm beim Sondieren sowie klinischen und radiologischen Belegen für intraossäre Defekte \geq 4 mm und (4) ein breiter Interdentalraum (\geq 4 mm) und kein Befall der Furkation in den ausgewählten Defekten. Starke Raucher (> 15 pack years) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Diese Studie wurde gemäß der ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki (2008) durchgeführt. Alle Patienten erhielten Anweisungen zur Mundhygiene und wurden mit Scaling und Wurzelglättung, okklusaler Anpassung und einer Schienung der Zähne behandelt. Vor dem regenerativen Eingriff wurden etwaige an den anderen Zähnen vorhandene Taschen mit einer Lappenoperation eliminiert. Behandelt wurden 30 nicht umschlos-

zenten wurde bis auf den nächsten Millimeter genau gemessen und die intraossäre Komponente des Defekts berechnet. Bei Studienbeginn sowie nach sechs Monaten, einem und zwei Jahren wurden standardisierte Röntgenaufnahmen in Paralleltechnik angefertigt¹⁹. Die Längenmessungen erfolgten an den digitalisierten Röntgenaufnahmen nach dem von Tonetti et al.²⁰ und Falk et al.²¹ beschriebenen Verfahren mithilfe eines digitalen Bildverarbeitungssystems (Digital Imaging System SCAN X, Air Techniques). Dokumentiert wurden: der Abstand zwischen der SZG (oder einem Restaurationsrand) und der Wurzelspitze (SZG-RA), der Abstand zwischen der SZG und dem koronalen Punkt des approximalen Knochenrands (SZG-BC) sowie der Abstand zwischen der SZG und der Defektbasis an dem Punkt, an dem das Parodontalligament gleichmäßig breit auf derselben Oberfläche liegt (SZG-BD). Die Defekttiefe entsprach dem Abstand zwischen dem oberen Knochenrand und der Defektbasis (BC-BD). Die Elimination des Defekts wurde durch den Vergleich aller BC-BD-Werte (Anteil der Knochenfüllung [BF] = $BF / BD - BC \times 100\%$) ermittelt. Die Veränderungen der Knochenhöhe (SZG-BC) an jedem Untersuchungszeitpunkt wurden verglichen, um die Resorption des Alveolarkamms zu erfassen. Abweichungen der Größendarstellung auf den Röntgenbildern vor und nach der Behandlung wurden durch einen Korrekturfaktor (CF) aus dem Quotienten der beiden gemessenen SZG-RA-Werte bei Studienbeginn und der jeweiligen Untersuchung bereinigt. Anhand dieses Werts wurden die Knochenveränderungen berechnet. Der mittlere SZG-RA-Quotient betrug an jedem Untersuchungszeitpunkt $1,01 \pm 0,08$ (Bereich: 0,87 bis 1,24). Alle Messungen – außer der Beschreibung der Defektmorphologie – wurden durch einen erfahrenen,

kalibrierten, geblindeten Untersucher, der nicht mit dem Operateur identisch war, vorgenommen.

Chirurgisches Vorgehen

Die Operation wurde von einem erfahrenen Parodontologen (TK) durchgeführt. Nach Lokalanästhesie folgte eine intrasulkuläre Inzision und Mobilisation eines Mukoperiostlappens, um den Defekt freizulegen. Mit einer Kürette wurden die Reste des intrasulkulären Epithels und Granulationsgewebe entfernt. Dann wurden die Wurzeln sorgfältig mit Handinstrumenten geglättet und der Operationsbereich mit steriler Kochsalzlösung gespült. Anschließend wurde mit einem Fissurenbohrer Nr. 700 ein Kanal (mittlere Tiefe: $4,4 \pm 0,7$ mm, Bereich: 3 bis 6 mm; mittlere Länge: $4,7 \pm 1,4$ mm, Bereich: 3 bis 10 mm) in dem kortikalen Knochen angelegt, der den Defekt umgab. Zur Knochenverschiebung wurde die knöchernen Wand im Defekt mit einem Knochenmeißel gestielt und der Knochen bewegt (Distanz: $3,3 \pm 0,7$ mm, Bereich: 2 bis 5 mm) (Abb. 1). Danach wurde eine bioresorbierbare Kollagenmembran (Tissue Guide, Koken Bioscience) ausgewählt, angepasst und koronal zum interdentalen Knochenkamm über den Defekt und mindestens 2 bis 3 mm über den umgebenden Knochen gelegt. Die Membran wurde mit einer resorbierbaren Naht am Defektzahn befestigt. Für eine komplette Membrandeckung wurden bei Bedarf periostale Entlastungsschnitte angelegt. Die Lappen wurden zurückgeschoben und mit Einzelknopfnähten oder – seltener – mit vertikalen Matratzennähten verschlossen. Ein Parodontalverband wurde nicht angelegt. Die postoperativen Anweisungen und die Infektionskontrolle sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben¹⁸.

Statistische Auswertung

Vor und nach der Behandlung wurden bei den 22 Patienten klinische und radiologische Messwerte der 30 Defekte erhoben und als Mittelwerte mit Standardabweichung (SA) angegeben. Beim Vergleich dieser Parameter diente der Defekt als Analyseeinheit. Für die statistische Auswertung wurde die größte Defekttiefe verwendet. Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest wurden die vor und nach der Behandlung erhobenen klinischen und radiologischen Messwerte auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft. Der Zusammenhang zwischen der Tiefe und der mesiodistalen Breite des Knochendefekts bei Studienbeginn und dem Anteil der radiologischen Defektfüllung (BF) nach zwei Jahren wurde mit der Spearman-Korrelation untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf $P < 0,05$ (zweiseitig) festgelegt. Die statistische Auswertung wurde mit einem Software-Programm (SPSS für Windows v. 17.0, SPSS, IBM) durchgeführt.

Ergebnisse

Bei keinem der Patienten traten während der Defektheilung klinisch relevante oder subjektive unerwünschte Ereignisse auf. Insgesamt nahmen 22 Patienten (sieben Männer und 15 Frauen; mittleres Alter $53,6 \pm 11,6$ Jahre; Bereich: 27 bis 69 Jahre) mit 30 Defekten an der Studie teil. Sie wurden für zwei Jahre beobachtet (keine Abbrüche). In die Studie einbezogen waren vier Schneide- und sechs Eckzähne, neun Prämolaren und 11 Molaren (17 im Oberkiefer und 13 im Unterkiefer). Die mittlere intraossäre Defekttiefe betrug $5,7 \pm 0,9$ mm (Tabelle 1). Die Abbildungen 1 bis 3 zeigen Behandlungsergebnisse ausgewählter Patienten. Tabelle 2 fasst die klinischen Daten zusammen. Nach



Abb. 1 Oberer zentraler Schneidezahn (a) präoperativ, (b bis e) intraoperativ und (f) 2 Jahre postoperativ. Der Knochendefekt war 8 mm tief und 5 mm breit (b). Um den Knochendefekt wurde ein Kanal mit einer Tiefe von etwa 5 mm angelegt (weiße Pfeile) und der gestielte Knochen in den Defekt verschoben (c). Anschließend wurde der Bereich mit einer Kollagenmembran abgedeckt (d) und der Gingivalappen repositioniert und fixiert (e). Die Sondierungstiefe nahm distal des oberen linken Eckzahns von 8 mm auf 2 mm ab und es bestand fast keine Gingivarezession (f). Radiologische Knochenveränderungen (g) präoperativ sowie (h) sofort, (i) 6 Monate und (j) 2 Jahre postoperativ. Auf der koronalen Seite des Knochenkamms ist um den Defekt das bei der Knochenverschiebung eingebrachte gestielte Knochentransplantat zu erkennen (h, weißer Pfeil). Es findet ein Knochenumbau statt, bei dem die Morphologie des Alveolarkamms auf der koronalen Seite (aus dem der gestielte Knochen stammte) im Laufe der Zeit erhalten bleibt und der verbreiterte Raum des Parodontalligaments verschwindet (i und j).

sechs Monaten fand sich eine PAL-Zunahme um $3,4 \pm 0,8$ mm (Bereich: 2 bis 6 mm) mit einer residuellen PD von $2,5 \pm 0,5$ mm (PD-Abnahme: $3,9 \pm 0,9$ mm). Die Veränderungen von PD und PAL nach sechs Monaten gegenüber dem Studienbeginn waren statistisch signifikant und sie

blieben es auch zwei Jahre nach der Behandlung. Nach zwei Jahren hatte die PAL in allen Defekten um ≥ 2 mm zugenommen. In 53 % (16 Defekten) nahm die PAL um 2 bis 3 mm und bei 43 % (13 Defekten) um 4 bis 5 mm sowie bei einem Defekt sogar um 6 mm zu. Die Attachmentshöhe der

Zähne im Spenderbereich blieb unverändert. Die Messungen an den Röntgenbildern ergaben, dass der Abstand zwischen SZG und BD nach sechs Monaten deutlich gegenüber dem Ausgangswert abgenommen hatte ($4,7 \pm 1,6$ mm, Bereich: 2,3 bis 9,5 mm). Diese signifikante Redukti-

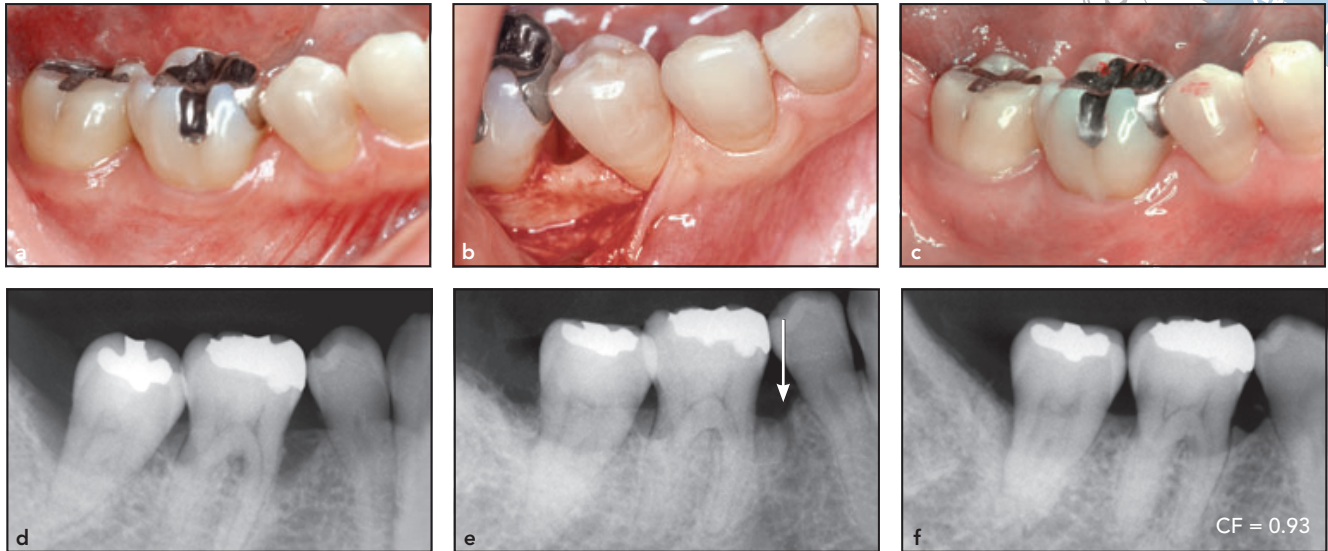


Abb. 2 Unterer rechter erster Molar (a) präoperativ, (b) intraoperativ und (c) 2 Jahre postoperativ. Der Knochendefekt war 6 mm tief und 5 bis 6 mm breit. Postoperativ war nahezu keine Gingivarezession entstanden. Radiologische Befunde (d) präoperativ, (e) sofort nach der Knochenverschiebung und (f) 2 Jahre postoperativ. Der Pfeil (e) zeigt den für die Knochenverschiebung angelegten Kanal.

Abb. 3 Oberer rechter zweiter Molar (a) präoperativ, (b und c) intraoperativ und (d) 2 Jahre postoperativ. Der Knochendefekt war 6 mm tief und 5 bis 6 mm breit. Er wurde nach der Knochenverschiebung mit dem gestielten Knochentransplantat aufgefüllt (c). Die präoperative Sondierungstiefe betrug mesial 7 mm und distal 6 mm und nahm postoperativ an beiden Stellen auf 3 mm ab. Es bestand eine Gingivarezession von 0,5 mm (a und d). Radiologische Befunde (e) präoperativ, (f) sofort und (g) 2 Jahre postoperativ. Die Pfeile markieren den angelegten Kanal (f). Zwei Jahre postoperativ sind eine Lamina dura und Parodontalligament zu erkennen (g).

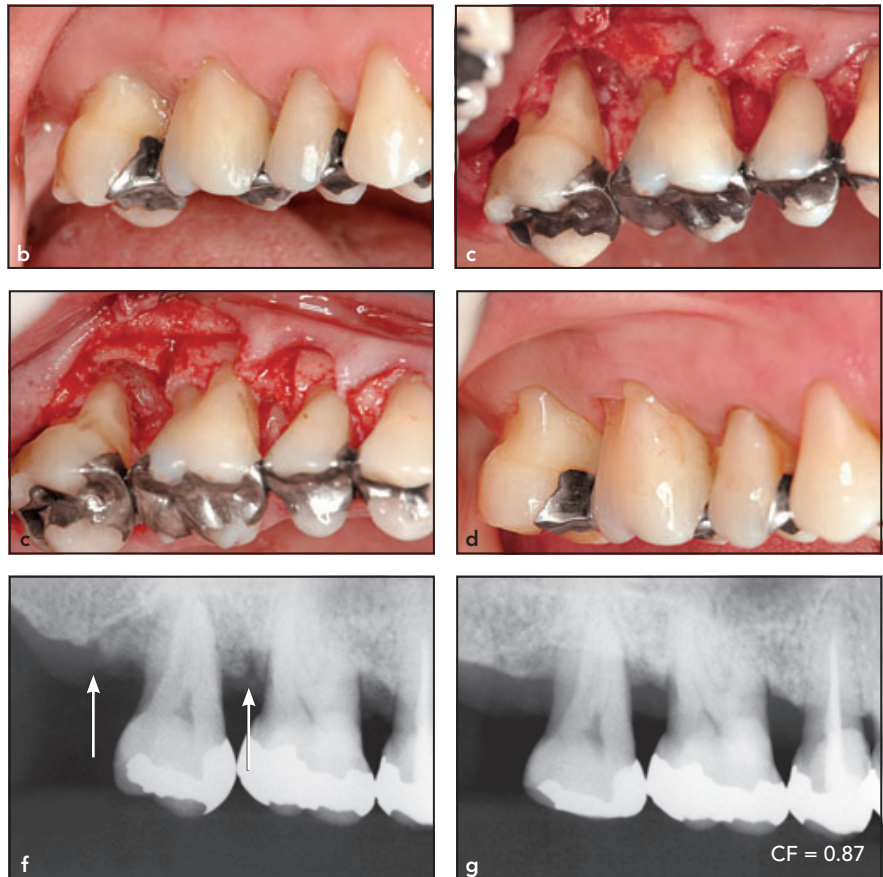


Tabelle 2 Veränderungen von PD, PAL und GR (mm, Mittelwert \pm SA)

	Ausgangswert	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre
PD	6,4 \pm 1,0	2,5 \pm 0,5* (<i>P</i> < 0,01)	2,4 \pm 0,5* (<i>P</i> < 0,01)	2,4 \pm 0,5* (<i>P</i> < 0,01)
PD-Abnahme gegenüber Ausgangswert		3,9 \pm 0,9	4,0 \pm 0,9	4,0 \pm 0,9
PAL	8,6 \pm 1,0	5,2 \pm 1,7* (<i>P</i> < 0,01)	5,1 \pm 1,7* (<i>P</i> < 0,01)	5,1 \pm 1,7* (<i>P</i> < 0,01)
PAL-Zunahme gegenüber Ausgangswert		3,4 \pm 0,8	3,6 \pm 0,7	3,6 \pm 0,7
GR	2,2 \pm 1,3	2,7 \pm 1,5* (<i>P</i> < 0,01)	2,7 \pm 1,5* (<i>P</i> < 0,01)	2,7 \pm 1,5* (<i>P</i> < 0,01)
GR-Veränderung gegenüber Ausgangswert		0,5 \pm 0,4	0,4 \pm 0,4	0,5 \pm 0,5

* Signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (*P* < 0,05, Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest).
SA = Standardabweichung.

on war auch nach zwei Jahren noch vorhanden. Der Abstand zwischen SZG und BC hatte sich hingegen nach zwei Jahren gegenüber dem Wert nach sechs Monaten nicht signifikant verändert. Nach zwei Jahren bestand eine BF von 4,5 \pm 1,4 mm (Bereich: 2,1 bis 7,3 mm), das entspricht einem Anteil der BF von 77,9 \pm 17,0 % (Bereich: 35,1 bis 123,2 %). Bei allen 30 Defekten lag der BF-Anteil nach zwei Jahren bei 30 % oder darüber und bei 80 % (24) der Defekte bei mindestens 71 %. Am Ende des zweiten Jahres fand sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem BF-Anteil und der Defekttiefe bei Studienbeginn, während mit der Defektbreite bei Studienbeginn keine signifikante Assoziation bestand.

Diskussion

Bei nicht umschlossenen intraossären Defekten gilt die Kombinationsthe-

rapie mit GTR oder EMD plus Knochentransplantat als klinisch effektiv. Bei tiefen, breiten Knochendefekten hat sich ein Raumerhalt mit autogenem Knochen oder Allografts bewährt¹⁵⁻²¹. Allerdings ist der zusätzliche Nutzen einer Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie unbekannt. Dazu sollten in künftigen Studien mehr Ausgangswerte erhoben werden, um die komplexen Zusammenhänge zwischen den Ausgangsvariablen und den Behandlungsergebnissen besser zu verstehen¹²⁻¹⁴. Die vertikale Tiefe der intraossären Läsionen bei Studienbeginn war stark positiv mit der PD-Abnahme und der PAL-Zunahme assoziiert, während für den Defektdurchmesser ein negativer Zusammenhang mit dem Behandlungsergebnis bestand^{2,13,21,22}.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie ähneln denjenigen einer Studie, in der die Kombinationstherapie (GTR und Knochenersatz-

material) von intraossären Defekten untersucht wurde²³. Die Defekttiefe (Mittelwert: 5,6 bis 5,9 mm) und Morphologie (Anteil der ein- und zweiwandigen Komponente: 73 %) war ähnlich wie bei den Defekten in dieser Studie. Allerdings war bei Studienbeginn die PD als Einflussfaktor der PAL-Zunahme in dieser Multicenter-Studie tiefer (7,8 mm) als in der vorliegenden Studie (6,4 mm) und die Defektbreite wurde nicht angegeben. Die Korrelationsanalyse ergab einen positiven Zusammenhang zwischen der radiologischen BF und der intraossären Defekttiefe bei Studienbeginn; von der Defektbreite bei Studienbeginn wurde die BF aber nicht beeinflusst. Somit wurde die Regeneration aufrechterhalten und sie verringerte sich auch nicht, wenn der Ausgangsdefekt breit war. Daher ist dieses Verfahren nicht nur für breite Defekte geeignet, sondern auch für Defekte mit dünner Gingiva¹⁴. In der vorliegenden Studie war

der Gingivalappen an 16 Defekten 1 bis 2 mm dick. Die Voraussetzungen für eine Knochenverschiebung sind ein unbezahnter Bereich neben dem Defekt sowie das Vorhandensein von elastischem Knochen, um ein gestieltes Knochenransplantat erzeugen zu können¹⁸. Zu den Indikationen einer regenerativen Parodontaltherapie gehören tiefe intraossäre Defekte, die oft von einer ausreichenden Menge von Knochengewebe umgeben sind, sodass eine Knochenverschiebung möglich ist. Um zu verhindern, dass es im Bereich des Spenderzahns zum Knochen- und Attachmentverlust kommt, muss interdental eine Mindestmenge an Knochen vorhanden sein, weswegen ein breiter Interdentalraum als erforderlich gilt (≥ 4 mm; in der vorliegenden Studie war der Interdentalraum durchschnittlich 5,1 mm breit; Bereich: 4 bis 7 mm). Insbesondere bei der Augmentation des Oberkieferknochens ist die Knochenverschiebung mit einem Fissurenbohrer und einem Knochenmeißel, wie er auch bei anderen Knochenverschiebungen verwendet wird, oft recht einfach. Eine Knochenverschiebung ist selbst bei schmalen Interdentalräumen möglich und kann nicht nur in mesiodistaler, sondern in gewissem Umfang auch von der Wurzelspitze aus in koronaler Richtung erfolgen. Der Knochen muss nicht so weit verschoben werden, dass der Defekt komplett verschlossen ist. Das Ziel ist, einen nicht umschlossenen Knochendefekt in einen umschlossenen Knochendefekt umzuwandeln, bei dem ein Raumerhalt mit einer Barriermembran leichter ermöglicht wird. In der Zukunft sollten Vergleichsstudien mit anderen Kombinationstherapien durchgeführt werden, um die Kosteneffektivität der Membran zu ermitteln und die Indikationen dieses Verfahrens unter Berücksichtigung der langfristigen Ergebnisse klar zu definieren.

Schlussfolgerung

Laut den Ergebnissen dieser Studie ist die gesteuerte Geweberegeneration mit einer Kollagen-Barriermembran und Knochenverschiebung bei nicht umschlossenen intraossären Defekten eine Behandlungsalternative. Daher sollte sie von den Parodontologen bei der Planung mit einbezogen werden.

Interessenerklärung

Die Autoren geben bezogen auf diese Studie keine Interessenkonflikte an.

Literatur

1. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 1996;67:217–223.
2. Cortellini P, Carnevale G, Sanz M, Tonetti MS. Treatment of deep and shallow intrabony defects. A multicenter randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 1998;25:981–987.
3. Tonetti MS, Cortellini P, Suvan JE, et al. Generalizability of the added benefits of guided tissue regeneration in the treatment of deep intrabony defects. Evaluation in a multi-center randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 1998; 69:1183–1192.
4. Cortellini P, Tonetti MS, Lang NP, et al. The simplified papilla preservation flap in the regenerative treatment of deep intrabony defects: Clinical outcomes and post-operative morbidity. *J Periodontol* 2001; 72:1702–1712.
5. Pontoriero R, Wennstrom J, Lindhe J. The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 1999; 26:833–840.

6. Zybutz MD, Laurell L, Rapoport DA, Persson GR. Treatment of intrabony defects with bioabsorbable materials, non-bioabsorbable materials and flap debridement. *J Clin Periodontol* 2000; 27:169–178.
7. Kim TS, Holle R, Hausmann E, Eickholtz P. Long-term results of guided tissue regeneration therapy with non-resorbable and bioabsorbable barriers. II. A case series of infrabony defects. *J Periodontol* 2002;73:450–459.
8. Sanz M, Tonetti M, Zabalegui I, et al. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: Results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol* 2004;75:726–733.
9. Sculean A, Kiss A, Miliauskaitė A, Schwarz F, Arweiler NB, Hannig M. Ten-year results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2008;35:817–824.
10. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2002;29:317–325.
11. Kalpidis CDR, Rosen PS. Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative: A literature review. *J Periodontol* 2002;73:1360–1376.
12. Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2008;35 (suppl 8):117–135.
13. Tu YK, Woolston A, Faggion CM Jr. Do bone grafts or barrier membranes provide additional treatment effects for intrabony lesions treated with enamel matrix derivatives? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Periodontol* 2010;37:59–79.
14. Selvig KA, Kersten BG, Wikesjo UM. Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: Influence of defect configuration on healing response. *J Periodontol* 1993;64:730–733.
15. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J Periodontol* 1993;64: 934–940.
16. Ewen SJ. Bone swaging. *J Periodontol* 1965;36:57.

17. Ross SE, Malamed EH, Amsterdam M. The contiguous transplant: Its rationale, indications and technique. *Periodontics* 1966;4:246.
18. Reconstructive osseous surgery. In: Caranza FA (ed). *Glickman's Clinical Periodontology*, ed 7. Philadelphia: WB Sanders, 1990:847–850.
19. Minabe M, Kodama T, Kogou T, et al. A comparative study of combined treatment with a collagen membrane and enamel matrix proteins for the regeneration of intraosseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002; 22:595–605.
20. Tonetti MS, Pini Prato G, Williams R, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. III. Diagnostic strategies to detect bone gain. *J Periodontol* 1993;64:269–277.
21. Falk H, Laurell L, Ravald N, Teiwik A, Persson R. Guided tissue regeneration therapy of 203 consecutively treated intrabony defects using a bioabsorbable matrix barrier. Clinical and radiographic findings. *J Periodontol* 1997;68:571–581.
22. Tu YK, Gilthorpe MS, D'Aiuto F, Woolston A, Clerehugh V. Partial least square path modelling for relations between baseline factors and treatment outcomes in periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 2009;36:984–995.
23. Tonetti MS, Cortellini P, Lang NP, et al. Clinical outcomes following treatment of human intrabony defects with GTR/ bone replacement material or access flap alone. A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2004;31:770–776.

