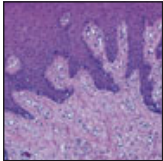


# Entnahme von Mukosa aus Gaumen und Tuber maxillae des Menschen für die Alveolarkammaugmentation



Claudia Dellavia, DDS, PhD<sup>1</sup>  
Giano Ricci, DDS<sup>2</sup>  
Letizia Pettinari, PhD<sup>3</sup>  
Cristina Allievi, DDS, PhD<sup>4</sup>  
Fabio Grizzi, PhD<sup>5</sup>  
Nicoletta Gagliano, PhD<sup>6</sup>

*Parodontale bilaminäre Operationen, bei denen Bindegewebe aus dem Gaumen oder dem Tuber maxillae transplantiert wird, führen zu unterschiedlichen klinischen Ergebnissen. In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse von Transplantaten aus Gaumen und Tuber ein Jahr nach der Alveolarkammaugmentation mit den Ergebnissen von Verfahren mit natürlichem, unbehandeltem Gewebe verglichen. Dazu kamen morphologische und molekulare Techniken zum Einsatz. Der Gehalt an Kollagen sowie der Matrixmetalloproteinasen 1 und 2 war in den Geweben und kultivierten Fibroblasten aus Gaumen und Tuber gleich, unterschied sich aber interindividuell. Im Gegensatz dazu fanden sich Abweichungen bei der Kreuzvernetzung der Kollagenfasern und der Reifung der Fibroblasten aus dem Tuber, was vermutlich für die bei manchen Patientinnen zu beobachtende Hyperplasie verantwortlich ist. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2014; 34: 171–178)*

<sup>1</sup> Assistenzprofessorin, Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, Università degli Studi di Milano, Mailand, Italien.

<sup>2</sup> Privatpraxis, Florenz, Italien.

<sup>3</sup> Postdoctoral Student, Department of Biomedical Sciences for Health, Faculty of Medicine and Surgery, Università degli Studi di Milano, Mailand, Italien.

<sup>4</sup> Postdoctoral Student, Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, Faculty of Medicine and Surgery, Università degli Studi di Milano, Mailand, Italien.

<sup>5</sup> Biologe, Laboratories of Quantitative Medicine, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Mailand, Italien.

<sup>6</sup> Außerordentliche Professorin, Department of Biomedical Sciences for Health, Università degli Studi di Milano, Mailand, Italien.

Korrespondenz an: Dr. Claudia Dellavia, Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, Università degli Studi di Milano, Via Mangiagalli 31, 20133 Mailand, Italien. Fax: +39 0250315387. E-Mail: claudia.dellavia@unimi.it

©2014 by Quintessence Publishing Co Inc.

Bei Verfahren zur Wurzeldeckung und für Weichgewebsaugmentation werden bilaminäre Transplantations-techniken angewandt, bei denen ein subepitheliales autogenes Bindegewebestransplantat (CTG) mit einem gestielten Lappen abgedeckt wird<sup>1-4</sup>. Im Vergleich zu freien Gingivatransplantaten werden so eine zusätzliche Blutversorgung und ein vorhersehbares funktionelles und ästhetisches Ergebnis gewährleistet<sup>1,2,5</sup>. Für ein optimales ästhetisches Ergebnis ist die Transplantatdicke von entscheidender Bedeutung: Um eine dauerhafte Vaskularisierung, eine gute Wundheilung und eine langfristige Stabilität des Transplantats sicherzustellen, sollte es 1,5 bis 2 mm dick sein<sup>1,6,7</sup>. Die wichtigste CTG-Entnahmestelle ist der Gaumenbereich zwischen dem ersten Prämolaren und dem ersten Molaren. Allerdings ist die Entnahme schwierig, für den Patienten unangenehm und gelegentlich nur in geringem Umfang möglich<sup>8</sup>. Der Tuber maxillae ist eine Alternative<sup>5,6,8</sup>. Dort können dickere Transplantate entnommen werden und wenn dies in Kombination mit anderen oralen Eingriffen geschieht, kann die Belastung des Patienten durch eine Zweitoperation vermieden werden<sup>5,8,9</sup>. Etwa ein Jahr nach der lokalisierten Alveolarkammaugmentation mit Weichgewebe aus dem Gaumen bzw. dem Tuber wurden unterschiedliche klinische Ergebnisse ermittelt<sup>10</sup>.

Die palatinal entnommene Mukosa schrumpfte oder kontrahierte initial signifikant, blieb aber im Laufe der Zeit stabil mit einem guten ästhetischen Ergebnis. Das Tuber-CTG hingegen veränderte in den ersten Monaten seine Größe nicht, wurde dann allmählich hyperplastisch und imponierte als ästhetisch störender weißer Fleck<sup>8,10</sup>. Da die Mechanismen, die dieser unterschiedlichen Gewebereifung der CTG aus Tuber und Gaumen zugrunde liegen, weiterhin unbekannt sind, wurden in der vorliegenden Studie (1) die Mukosa an Gaumen und Tuber bei gesunden Patientinnen mit besonderer Berücksichtigung von Kollagengehalt und am Umbau beteiligten Signalwegen und (2) die Morphologie der subepithelialen Gaumen- und Tuber-CTG sowie die Fähigkeit kultivierter Fibroblasten dieser CTG zum Umbau von extrazellulärer Matrix (ECM) verglichen, um die Hintergründe der abweichenden klinischen Ergebnisse zu klären.

## Material und Methode

### Studiendesign

Insgesamt 14 gesunde Frauen im Alter von 49 bis 68 Jahren mit einem Klasse-I-Defekt, die eine operative Alveolarkammaugmentation brauchten, wurden in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe A erhielt ein Transplantat aus palatinaler Mukosa, das zwischen dem zweiten und ersten Prämolaren entnommen wurde, weil dort das Gewebe dicker ist (Gaumen-CTG: n = 7; mittleres Alter: 58,6 ± 6,1 Jahre). Gruppe B erhielt ein Transplantat vom Tuber maxillae (Tuber-CTG: n = 7; mittleres Alter: 59,7 ± 8,3 Jahre). Alle Patientinnen waren parodontal gesund, nahmen weder hormonelle Kontrazeptiva

noch Medikamente zur Hormonersatztherapie ein und stimmten der Studienteilnahme zuvor schriftlich zu. Die Studie wurde gemäß der ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

### Chirurgisches Vorgehen

Für die Alveolarkammaugmentation wurden von einem 3,5 mm dicken Transplantat mit einem Skalpell Nr. 15 Epithel und Fettgewebe entfernt. Dann wurde ohne vertikale Entlastungsschnitte ein bukkaler Teilschichtlappen mobilisiert und das CTG mit einer Kombination aus vertikalen und horizontalen Matratzennähten und Einzelknopfnähten mit 5-0-Vycril fixiert. Ein Jahr postoperativ wurde aus allen transplantierten Bereichen für die histologische und molekulare Untersuchung eine Epithel-/Bindegewebeprobe entnommen. Außerdem wurden zum Vergleich aus nicht transplantierten Bereichen am gesunden Gaumen und am Tuber Gewebeproben entnommen. Die Empfängerstelle des Transplantats wurde präoperativ, nach einem Monat, nach einem Jahr (im Rahmen einer plastischen Operation) sowie neun Monate nach der plastischen Operation durch Insertion einer Parodontalsonde im Winkel von 90° in das Gewebe und mithilfe einer kalibrierten, von den Nachbarzähnen getragenen Operationsschablone mit Referenzpunkt untersucht.

### Histochemie und Bildgebung

Die Gewebefragmente wurden in 4 % phosphatgepuffertem Forma-

lin fixiert und routinemäßig zur Einbettung in Paraffin präpariert. Die Schnitte wurden zur Darstellung der Gewebemorphologie mit Hämatoxylin-Eosin und zur Kollagenfärbung und Berechnung des Teilflächenindex (AA%) mit Siriusrot gefärbt.

### Zellkulturen

Aus den Proben vom harten Gaumen, dem Tuber und dem transplantierten Gewebe wurden wie andernorts beschrieben<sup>11</sup> gingivale Fibroblasten gewonnen.

### Real-Time-PCR (RT-PCR)

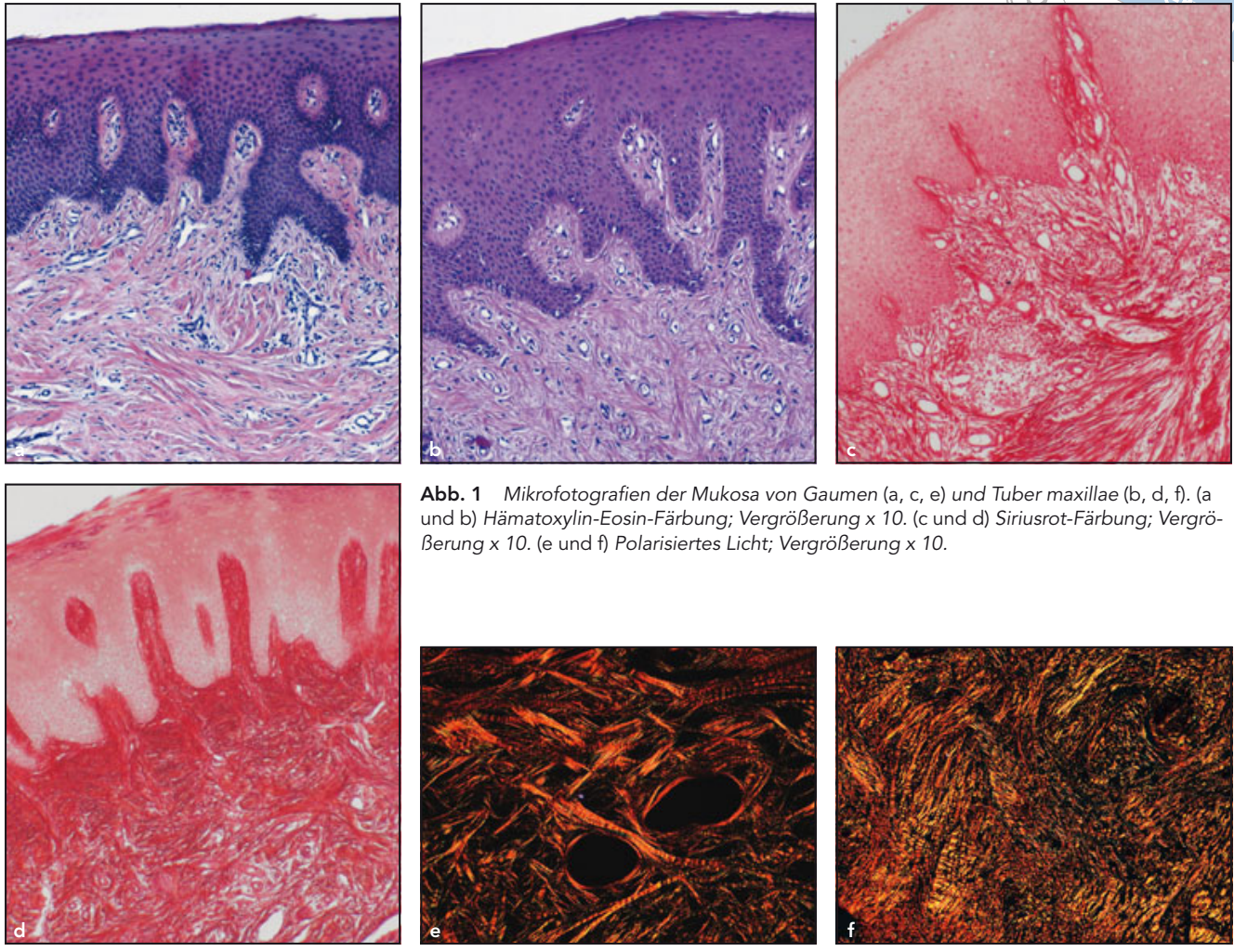
Mittels Tri-Reagent wurden die Gesamt-RNA isoliert und die mRNA-Spiegel von Typ-I- und Typ-III-Kollagen (COL-I, COL-III), langer Lysohydroxylase 2 (LH2b) und Matrixmetalloproteinase 1 und 2 (MMP-1, MMP-2) ermittelt. Als Housekeeping-Gen wurde GAPDH verwendet und die Genexpressionslevel anhand seiner Expression normalisiert.

### Slot-Blotting

Die von den Fibroblasten aus Gaumen und Tuber produzierten Spiegel der Proteine COL-I, COL-III und MMP-1 wurden mittels Slot-Blotting bestimmt<sup>12</sup>.

### Zymografie

Die konzentrierten Kulturmedien wurden wie andernorts beschrieben<sup>12</sup> zymografisch untersucht.



**Abb. 1** Mikrofotografien der Mukosa von Gaumen (a, c, e) und Tuber maxillae (b, d, f). (a und b) Hämatoxylin-Eosin-Färbung; Vergrößerung x 10. (c und d) Siriusrot-Färbung; Vergrößerung x 10. (e und f) Polarisiertes Licht; Vergrößerung x 10.

**Statistische Auswertung**

Für die morphologischen (AA%) und molekularen Daten der natürlichen palatinalen Mukosa, der Mukosa aus dem Tuber und der jeweiligen transplantierten Bereiche der Gruppen A und B wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Die beiden nicht transplantierten Bereiche wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für gepaarte Stichproben und die beiden transplantierten Bereiche mit dem Wilcoxon-Rangsummentest für ungepaarte Stichproben verglichen. Das Signifi-

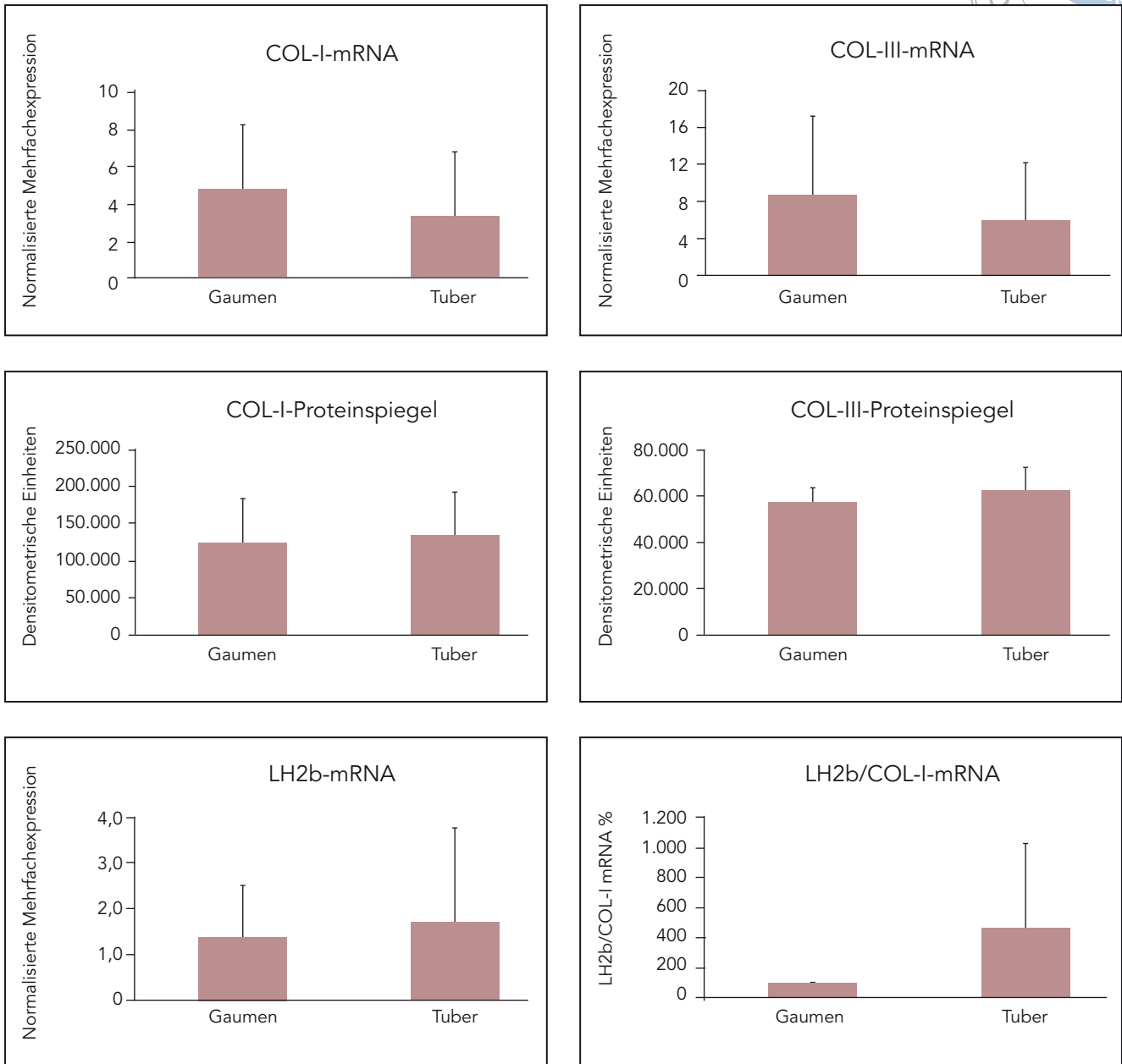
kanzniveau wurde mit 5 % ( $p \leq 0,05$ ) festgelegt.

**Ergebnisse**

*Natürliche Mukosa an Gaumen und Tuber maxillae*

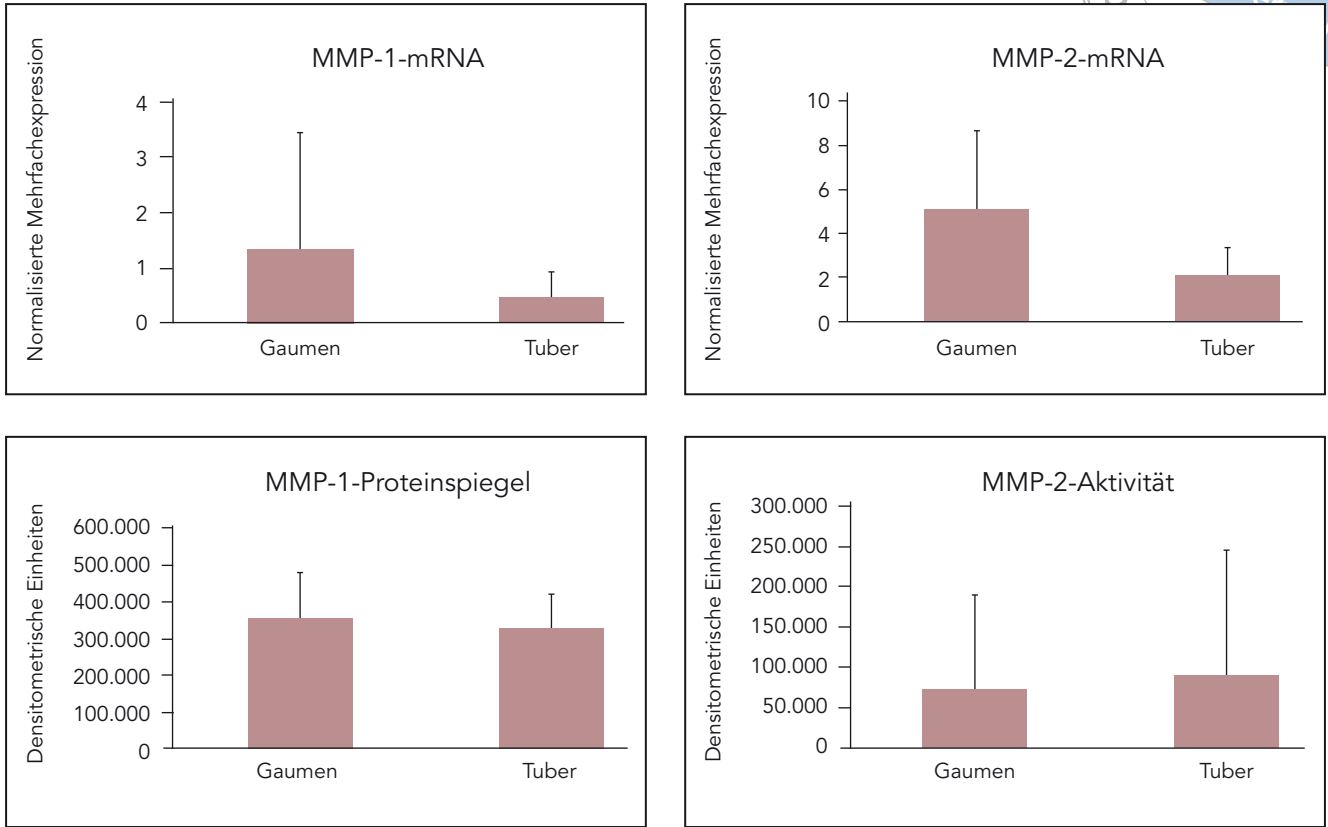
*Morphologische Untersuchung*  
Alle Proben der natürlichen Mukosa in Gaumen und Tuber maxillae wiesen eine gesunde Struktur ohne Zeichen der Entzündung oder Akantho-

se und einen normalen Epithelkamm auf (Abb. 1a und 1b). Das Bindegewebe der palatinalen Lamina propria war locker und stark vaskularisiert (Abb. 1c), das Bindegewebe des Tubers war dichter und schlechter vaskularisiert (Abb. 1d). In beiden verliefen die Kollagenfaserbündel unter dem Polarisationsmikroskop in alle Richtungen (Abb. 1e und 1f). Die bildgebende Untersuchung der mit Siriusrot gefärbten Schnitte ergab einen ähnlichen Kollagengehalt (AA%) im Bindegewebe von Tuber ( $80,91 \pm 8,77$  %) und Gaumen ( $75,57 \pm 7,68$  %).



**Abb. 2** COL-I- und COL-III-mRNA sowie Proteinspiegel, LH2b-Genexpression und LH2b/COL-I-mRNA-Ratio in den humanen Fibroblasten von Gaumen und Tuber. Die immunreaktiven Bänder des Amplified Opti-4CN-Substrats wurden densitometrisch untersucht. Die Daten stammen von konfluierenden humanen gingivalen Fibroblasten zwischen der vierten und fünften Passage und doppelter Kultur für 72 Stunden zur molekularen Evaluation. Die Veränderungen der mRNA wurden anhand der GAPDH-Genexpression normalisiert. Die Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung für gepaarte Stichproben angegeben.





**Abb. 3** MMP-1- und MMP-2-Genexpression, MMP-1-Proteinspiegel und MMP-2-Aktivität der kultivierten Fibroblasten von Gaumen und Tuber und in ihren Überständen. Die von den Fibroblasten aus Gaumen und Tuber sezernierten MMP-1-Proteinspiegel wurden mittels Slot-Blotting mit einem monoklonalen Antikörper gegen MMP-1 bestimmt. Die immunreaktiven Bänder des Amplified Opti-4CN-Substrats wurden densitometrisch untersucht. Die Veränderungen der mRNA wurden anhand der GAPDH-Genexpression normalisiert.

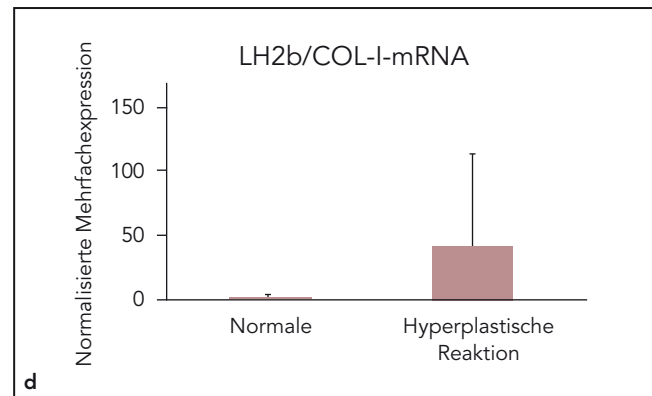
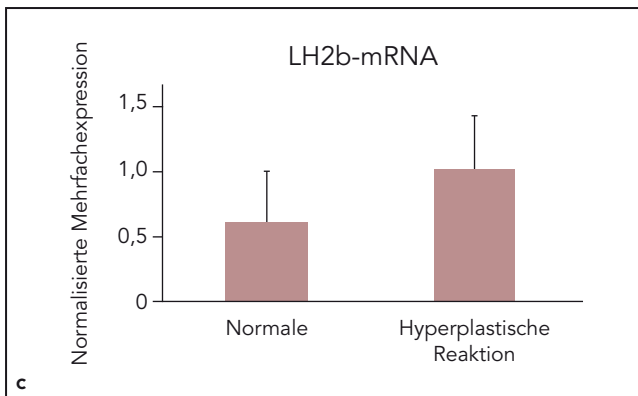
**Molekulare Untersuchung**  
Die Expression des COL-I- und COL-III-Gens war in den Tuber-Fibroblasten geringer als in den Gaumen-Fibroblasten ( $p < 0,05$  bzw.  $p > 0,05$ ) (Abb. 2). Der Gehalt von Typ-I- und Typ-III-Kollagen im Fibroblastenüberstand war vergleichbar (Abb. 2), wobei er in 57 % bzw. 66 % der Fibroblastenüberstände des Tubers anstieg. Die LH2b-mRNA-Spiegel stiegen in den Tuber-Fibroblasten an und waren in 54 % der Proben heraufreguliert (Abb. 2); allerdings bestand eine erhebliche interindividuelle Variationsbreite. Die Gesamtratio von

LH2b/COL-I-mRNA in den Tuber-Fibroblasten führte zu einer vierfachen Zunahme (Abb. 2) und war bei 69 % der Tuber-Fibroblasten gegenüber den Gaumen-Fibroblasten erhöht. Die MMP-1- und MMP-2-mRNA-Spiegel waren in den Tuber-Fibroblasten niedriger als in den Gaumen-Fibroblasten ( $p > 0,05$ ) (Abb. 3). Die MMP-1-Spiegel waren bei 50 % der Überstände von Tuber-Fibroblasten niedriger als bei Gaumen-Fibroblasten. Die mittleren Spiegel in den Überständen von Gaumen- und Tuber-Fibroblasten waren jedoch vermutlich durch interindividuelle Variationen gleich (Abb.

3). Ein ähnliches Muster fand sich für die mittlere MMP-2-Aktivität in der Zymografie (Abb. 3).

**Gewebe in den transplantierten Bereichen**

**Klinische Ergebnisse**  
Bei allen Patientinnen wurde der Oberkiefer behandelt: bei 65 % der Frontzahnbereich, bei 25 % der Prämolaren- und bei 10 % der Molarenbereich. Bei der Operation waren alle Defekte komplett gefüllt und primär



**Abb. 4** Postoperative Ergebnisse von Patientinnen, die ein Mukosatransplantat (a) vom Gaumen oder (b) vom Tuber erhalten haben. In Gruppe B entspricht die Morphologie einer hyperplastischen Reaktion. LH2b-Genexpression (c) und LH2b/COL-I-mRNA-Ratio (d) der Fibroblasten, die aus dem transplantierten Gewebe mit guten ästhetischen Ergebnissen oder nach hyperplastischer Reaktion gewonnen wurden. Die LH2b/COL-I-mRNA-Ratio ist als prozentualer Anteil bezogen auf die palatinalen Fibroblasten (100 %) angegeben. Die Veränderungen der mRNA wurden anhand der GAPDH-Genexpression normalisiert. Angabe als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung für gepaarte Stichproben.

**Tabelle 1** Dicke der oralen Mukosa (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Entnahmestelle	Präoperativ (mm)	Einen Monat postoperativ (mm)	Ein Jahr postoperativ (mm)	Nach der plastischen Operation (mm)	9 Mon. nach der plastischen Operation (mm)
Gaumen (Gruppe A)	2,0 $\pm$ 0,2	5,5 $\pm$ 0,3	4,9 $\pm$ 0,6	4,7 $\pm$ 0,4	4,7 $\pm$ 0,3
Tuber (Gruppe B)	2,1 $\pm$ 0,2	5,8 $\pm$ 0,2	6,8 $\pm$ 1,1	5,6 $\pm$ 0,8	6,4 $\pm$ 1,0

geheilt. Nach einem Jahr wiesen die mit dem Gaumen-CTG transplantierten Bereiche keine hyperplastische Reaktion auf; gelegentlich hatte sich aber das Volumen des CTG leicht reduziert (Abb. 4a). Die mit dem Tuber-CTG transplantierten Bereiche veränderten ihre Größe nicht, wiesen

jedoch gelegentlich eine deutliche hyperplastische Reaktion auf (Abb. 4b) und wurden plastisch operiert. Neun Monate später zeigte sich, dass 70 % des bei der plastischen Operation entfernten Gewebes wieder nachgewachsen war (Tabelle 1).

#### Morphologische Untersuchung

Die morphologische Untersuchung des Gewebes der Gruppen A und B nach der Transplantation erbrachte eine normale Gewebearchitektur mit nur leichten Unterschieden im Kollagengehalt des bindegewebigen Kompartiments. In Gruppe A

(Gaumen) betrug der mittlere AA%  $53,78 \pm 6,10\%$  und in Gruppe B (Tuber)  $60,72 \pm 9,30\%$  ( $p > 0,05$ ).

### Molekulare Untersuchung

Die LH2b-Genexpression war in den Fibroblasten der Gruppen A und B gleich (Abb. 4c). Im Gegensatz dazu war die LH2b/COL-I-mRNA in den Fibroblasten aus dem Tuber (Gruppe B) viermal höher, wodurch Hyperplasien und unästhetische Ergebnisse entstanden (Abb. 4d).

## Diskussion

Analysiert wurden die Struktur der Gaumen- und Tuber-Mukosa und der Phänotyp der Fibroblasten dieser beiden Entnahmestellen. Obwohl es bereits Daten zu den makro- und mikroskopischen Eigenschaften der palatinalen Weichgewebe gibt<sup>6,7,10,13-16</sup>, wurden bislang nur in wenigen Studien die Histologie und die Expression der Gene und Proteine untersucht, die am Umbau des Kollagens in der Tuber-Mukosa beteiligt sind<sup>8,9</sup>.

Die lichtmikroskopische Untersuchung zeigte, dass das Bindegewebe vom Tuber dichter und weniger stark vaskularisiert war als die palatinale Lamina propria, wie es bereits von Studer et al.<sup>9</sup> sowie Arcidiacono und Ricci belegt wurde<sup>10</sup>. Im Gaumen und im Tuber wurde ein hoher Kollagengehalt ohne signifikante Unterschiede zwischen den Seiten beobachtet, der vermutlich auf interindividuellen Unterschieden beruht, obwohl es zum Vergleich nur begrenzt Daten gibt<sup>11,17-20</sup>.

Die posttranslationale Hydroxylierung des Kollagens durch die Lysylhydroxylase (LH) trägt entscheidend zur Kollagenreifung und extrazellulären Membranstabilität und damit zum Kollagengehalt bei. Die LH2b-Genexpression wurde untersucht, da

sie die wichtigste in allen Geweben exprimierte Form ist. Bei fibrotischen Prozessen wird sie in der Regel überexprimiert und ist für die übermäßige Hydroxylierung der COL-Telopeptide, die durch COL-Pyridinolin-Querverbindungen zur unerwünschten COL-Akkumulation beitragen, verantwortlich. Die LH2b/COL-I-mRNA-Ratio entspricht dem Verhältnis der Genexpression von LH2b und tCOL-I und damit der Suszeptibilität von Kollagen für eine Hydroxylierung<sup>21,22</sup>. Die vorhandenen Daten zu den LH2b-mRNA-Spiegeln und der LH2b/COL-I-mRNA-Ratio zeigen, dass das Bindegewebskollagen am Tuber stärker zu Quervernetzungen neigt und daher weniger durch MMP abgebaut wird, was vermutlich zu seiner Akkumulation beiträgt<sup>23</sup>. Interstitielle Kollagenase oder MMP-1 spaltet die native tripelhelikale Region des interstitiellen Kollagens, sodass es von weniger spezifischen Proteinasen, wie MMP-2, weiter abgebaut werden kann<sup>24,25</sup>. Die Fibroblasten von Tuber und Gaumen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der MMP-1- und MMP-2-mRNA- sowie der Proteinspiegel, aber die Herabregulation der MMP-1-Aktivität in der Hälfte der Überstände der Tuberzellkulturen legt eine reduzierte Degradierung des interstitiellen Kollagens und die Tendenz zu einer höheren LH2b/COL-I-mRNA-Ratio nahe, die vermutlich entscheidend zur Kollagenakkumulation im bindegewebigen Kompartiment am Tuber beitragen.

Für ein besseres Verständnis der Mechanismen, die nach der Transplantation zur hyperplastischen Reaktion beitragen, wurden die Gewebestruktur und die LH2b-Genexpression der Fibroblasten aus den transplantierten Geweben mit unterschiedlichen klinischen Ergebnissen analysiert. Das mit Siriusrot gefärbte Kollagen war in den Transplantaten aus Gaumen- und Tuber-Mukosa gleich. Allerdings fand sich in den Berei-

chen, die mit Mukosa aus dem Tuber transplantiert worden waren und unästhetische Ergebnisse zeigten, ein tendenziell höherer LH2b-mRNA-Spiegel und eine höhere LH2b/COL-I-mRNA-Ratio. Dies lässt vermuten, dass mögliche Unterschiede der Kollagenreifung für die hyperplastische Reaktion nach der Transplantation mit Tuber-Mukosa entscheidend sind. Interessant ist, dass in einer Probe der Gruppe B mit Hinweisen auf eine hyperplastische Reaktion sowohl in den mit Tuber-Mukosa transplantierten Bereichen als auch in der unbehandelten Mukosa des Tuber maxillae ein hoher LH2b/COL-I-mRNA-Wert beobachtet wurde. Zur Bestätigung dieser Beobachtung sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven erforderlich, um zu klären, ob bei einer Transplantation von Tuber-Mukosa eine Prädisposition für eine hyperplastische Reaktion besteht. Die Unterschiede der Genexpression zwischen den Fibroblasten aus Gaumen und Tuber waren vermutlich aufgrund der bekannten Heterogenität der Subpopulationen gingivaler Fibroblasten statistisch nicht signifikant. Gingivale Fibroblasten reagieren bezüglich des Kollagenumbaus und des Ansprechens auf Medikamente heterogen auf verschiedene Reize, was verschiedene Phänotypen gingivaler Fibroblasten nahelegt und für die Theorie einer Zellsubpopulation spricht<sup>26,27</sup>.

## Schlussfolgerung

Insgesamt liefern diese vorläufigen Daten die Basis für weitere Studien, in denen die Bedeutung unterschiedlicher struktureller und molekularer Eigenschaften zwischen Gaumen- und Tuber-CTG bei einer bilaminären Parodontaloperation untersucht werden sollte. Aus klinischer Sicht sollten Tuber-CTG auf eine Dicke von 3 mm reduziert werden, selbst wenn Defek-

te mit einer Tiefe von 5 mm behandelt werden sollen, um eine ästhetisch ungünstige fibrotische Reaktion zu vermeiden.

## Danksagung und Interessenerklärung

Die Studie wurde von FIRST-UNIMI (2007) unterstützt. Die Autoren geben bezogen auf diese Studie keine Interessenkonflikte an.

## Literatur

- Paolantonio M. Treatment of gingival recessions by combined periodontal regenerative technique, guided tissue regeneration, and subpedicle connective tissue graft. A comparative clinical study. *J Periodontol* 2002;73:53–62.
- Oates TW, Robinson M, Gunsolley JC. Surgical therapies for the treatment of gingival recession. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:303–320.
- Langer B, Calagna L. The subepithelial connective tissue graft. *J Prosthet Dent* 1980;44:363–367.
- Langer B, Langer L. Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. *J Periodontol* 1985;56:715–720.
- Hirsch A, Attal U, Chai E, Goultschin J, Boyan BD, Schwartz Z. Root coverage and pocket reduction as combined surgical procedures. *J Periodontol* 2001;72:1572–1579.
- Song JE, Um YJ, Kim CS, et al. Thickness of posterior palatal masticatory mucosa: The use of computerized tomography. *J Periodontol* 2008;79:406–412.
- Wara-aswapati N, Pitiphat W, Chandrapho N, Rattanayatikul C, Karimbux N. Thickness of palatal masticatory mucosa associated with age. *J Periodontol* 2001;72:1407–1412.
- Jung UW, Um YJ, Choi SH. Histologic observation of soft tissue acquired from maxillary tuberosity area for root coverage. *J Periodontol* 2008;79:934–940.
- Studer SP, Allen EP, Rees TC, Kouba A. The thickness of masticatory mucosa in the human hard palate and tuberosity as potential donor sites for ridge augmentation procedures. *J Periodontol* 1997;68:145–151.
- Arcidiacono A, Ricci G. Clinical and Histomorphologic Analysis After Ridge Augmentation Using Connective Tissue Obtained Either From the Tuber Maxillae or From the Palate: A One-Year Evaluation [in Italian]. [Proceedings of the XII International Congress SIDP, Firenze, Italy]. Florence: SIDP, 2001:57–61.
- Gagliano N, Moscheni C, Dellavia C, et al. Morphological and molecular analysis of idiopathic gingival fibromatosis: A case report. *J Clin Periodontol* 2005;32:1116–1121.
- Gagliano N, Moscheni C, Dellavia C, et al. Effect of cyclosporin A on human gingival fibroblast collagen turnover in relation to the development of gingival overgrowth: An in vitro study. *Biomed Pharmacother* 2004;58:231–238.
- Muller HP, Schaller N, Eger T, Heinecke A. Thickness of masticatory mucosa. *J Clin Periodontol* 2000;27:431–436.
- Lee YJ, Kwon YH, Park JB, et al. Epithelial thickness of the palatal mucosa: A histomorphometric study in Koreans. *Anat Rec* 2010;293:1966–1970.
- Soehren SE, Allen AL, Cutright DE, Seibert JS. Clinical and histologic studies of donor tissues utilized for free grafts of masticatory mucosa. *J Periodontol* 1973;44:727–741.
- Muller HP, Heinecke A, Schaller N, Eger T. Masticatory mucosa in subjects with different periodontal phenotypes. *J Clin Periodontol* 2000;27:621–626.
- Seguier S, Godeau G, Brousse N. Collagen fibers and inflammatory cells in healthy and diseased human gingival tissues: A comparative and quantitative study by immunohistochemistry and automated image analysis. *J Periodontol* 2000;71:1079–1085.
- Seguier S, Godeau G, Brousse N. Immunohistological and morphometric analysis of intra-epithelial lymphocytes and Langerhans cells in healthy and diseased human gingival tissues. *Arch Oral Biol* 2000;45:441–452.
- Ejeil AL, Gaultier F, Igondjo-Tchen S, et al. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol* 2003;74:196–201.
- Ejeil AL, Igondjo-Tchen S, Ghomrasseni S, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol* 2003;74:188–195.
- Walker LC, Overstreet MA, Yeowell HN. Tissue-specific expression and regulation of the alternatively-spliced forms of lysyl hydroxylase 2 (LH2) in human kidney cells and skin fibroblasts. *Matrix Biol* 2005;23:515–523.
- Van der Slot AJ, Zuurmond AM, van den Bogaerd AJ, et al. Increased formation of pyridinoline cross-links due to higher telopeptide lysyl hydroxylase levels is a general fibrotic phenomenon. *Matrix Biol* 2004;23:251–257.
- Kagan H. Characterization and regulation of lysyl oxidase. In: Mecham R (ed). *Biology and Regulation of Extracellular Matrix: A Series. Regulation of Matrix Accumulation*, vol 1. Orlando: Academic, 1986:321–398.
- Sakai T, Gross J. Some properties of the products of reaction of tadpole collagenase with collagen. *Biochemistry* 1967;6:518–528.
- Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 1991;5:2145–2154.
- Phipps RP, Borrello MA, Blieden TM. Fibroblast heterogeneity in the periodontium and other tissues. *J Periodontol Res* 1997;32:159–165.
- Tipton DA, Stricklin GP, Dabbous MK. Fibroblast heterogeneity in collagenolytic response to cyclosporine. *J Cell Biochem* 1991;46:152–165.