

Alveolarkammaugmentation im oberen Frontzahnbereich mit rekombinantem humanem Bone Morphogenetic Protein-2



Ryan K. Edmunds, DDS, MS¹
Brian L. Mealey, DDS, MS²/Michael P. Mills, DDS, MS³
Daniel S. Thoma, DMD⁴/John Schoolfield, MS³
David L. Cochran, DDS, PhD⁵/Jim Mellonig, DDS, MS³

In dieser Studie wurde die Anwendung von rekombinantem humanem Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) auf einem resorbierbaren Kollagenschwamm (Absorbable Collagen Sponge, ACS) als alleiniges Transplantat in großen Defekten für die laterale Alveolarkammaugmentation geprüft. Hierzu gibt es derzeit keine Studien am Menschen. In diesem Artikel wird das Ergebnis der lateralen Alveolarkammaugmentation im oberen Frontzahnbereich mit rhBMP-2/ACS vorgestellt. Dazu wurden 20 Patienten mit rhBMP-2/ACS und Stellschrauben zum Raumerhalt behandelt. Die Zunahme der Alveolarkammbreite wurde mittels digitaler Volumentomografie (DVT) ermittelt und mit einer Knochenstanze eine Gewebeprobe entnommen. Der Alveolarkamm verbreiterte sich an jedem der behandelten Defekte im Durchschnitt um 1,2 mm. (Int J PAR Rest Zahnheilkd 2014; 34: 527–533.)

Die Alveolarkammaugmentation im oberen Frontzahnbereich ist schwierig¹. Alle hierzu verfügbaren Verfahren unterliegen gewissen Einschränkungen und führen zu unterschiedlichen Ergebnissen^{2–5}. Zudem sind die osteokonduktiven Eigenschaften der verschiedenen Transplantatmaterialien nicht identisch und führen zu einer unterschiedlich starken Morbidität der Patienten⁶. Die aktuelle Forschung beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der Verbesserung der Augmentationsverfahren durch biologische Mediatoren⁷. Einige Mediatoren können die pluripotenten Mesenchymzellen dazu anregen, sich in Osteoblasten zu differenzieren^{8–11}. Ein aktuelles systematisches Review¹² zeigt die Möglichkeit einer lokalen Osteoplastik mit rekombinantem humanem Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) auf einem resorbierbaren Kollagenschwamm (ACS) als Träger.

Für die Alveolarkammaugmentation im oberen Frontzahnbereich ist rhBMP-2/ACS zugelassen^{13,14}. In unterschiedlichen Studien wurde die Wirkung von rhBMP-2 in Verbindung mit verschiedenen Trägern und Platzhaltern untersucht^{15–17}. In einer präklinischen Studie am Hund führte es im unteren Seitenzahnbereich zur Volumenzunahme des Alveolarkamms¹⁸. Es gibt bislang keine Studien am Menschen, die dieses Protein

¹ Privatpraxis für Parodontologie, Provo, Utah, USA.

² Professor und Direktor des Graduate Program, Department of Periodontics, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA.

³ Professor, Department of Periodontics, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA.

⁴ Privatdozent und Oberarzt, Klinik für Kronen- und Brückenprothetik, Teilprothetik und zahnärztliche Materialkunde, Zentrum für Zahnmedizin, Universität Zürich, Zürich, Schweiz.

⁵ Professor und Abteilungsleiter, Department of Periodontics, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA.

Korrespondenz an: Dr. Ryan K. Edmunds, Edmunds Periodontics, 745 N 500 W #102, Provo, UT 84601, USA. Fax: +1 801-371-0393. E-Mail: edmundsperio@gmail.com

©2014 by Quintessence Publishing Co Inc.



Abb. 1 Lappenmobilisation und Augmentation.

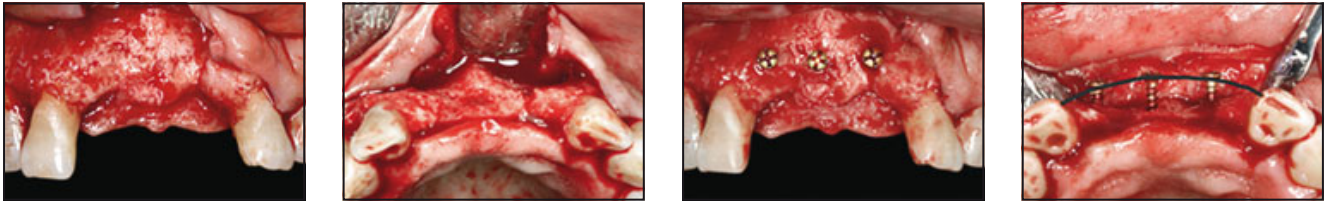


Abb. 2 Einbringen der Schrauben, des Transplantatmaterials und Wundverschluss.



als alleiniges Transplantatmaterial zur Augmentation großer Alveolarkammdefekte untersuchten, bei denen mindestens zwei benachbarte Zähne im oberen Frontzahnbereich fehlten. In der hier vorgestellten Fallserie wird das Behandlungsergebnis der lateralen Alveolarkammaugmentation im oberen Frontzahnbereich mit rhBMP-2/ACS unter Verwendung von Stellschrauben zum Raumerhalt untersucht.

Material und Methode

Insgesamt wurden 20 Patienten (Alter: 33 bis 73 Jahre) mit mindestens zwei benachbarten fehlenden oder zur Extraktion vorgesehenen Zähnen

im oberen Frontzahnbereich und einem vertikalen Verlust der bukkalen Knochenplatte (Dehiszenz) von mindestens 50 % behandelt. Die Patienten stimmten der Behandlung schriftlich gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 in der revidierten Fassung von 2000 zu.

Nachdem die Patienten den Mund 30 s lang mit 0,12 % Chlorhexidindigluconatlösung (Peridex, 3M) gespült hatten, erfolgte eine Lokalanästhesie (Lidocain 2 % mit Adrenalinzusatz 1:100.000). Anschließend wurden eine angeschrägte palatinale Inzision über dem defekten Alveolarkamm, krevikuläre Inzisionen an den Nachbarzähnen und vertikale Entlastungsschnitte angelegt und Mukoperiostlappen mobilisiert. Die zur Extraktion

vorgesehenen Zähne wurden atraumatisch entfernt. Nach der Kürettage wurden etwa 4 mm vom Knochenkamm entfernt Knochenblock-Stellschrauben (Straumann) in den Alveolarkamm eingedreht (Abb. 1). Allgemein wurde für jede Zahnlücke eine Schraube verwendet, bei konkaven Defekten jedoch gelegentlich auch zwei Schrauben. Das rhBMP-2/ACS (Infuse Bone Graft, Medtronic) wurde gemäß der Herstellervorgaben vorbereitet und zur leichteren Anwendung in Quadrate geschnitten. Das Transplantat wurde komprimiert, bis es über die Halteschrauben reichte. Dann wurden die Mukoperiostlappen reponiert und mit expandiertem Polytetrafluorethylen (PTFE) verschlossen (W. L. Gore; Abb. 2).

Bei jedem Patienten wurden zwei digitale Volumentomografien (DVT) durchgeführt, um die Veränderungen des Knochenvolumens zu erfassen und die Implantation vorzubereiten. Innerhalb von 36 Stunden postoperativ wurde ein DVT des Transplantatbereichs zur Darstellung des Alveolarkammvolumens erstellt. Nach sechs Monaten stellten sich die Patienten für ein zweites DVT vor. Alle DVTs wurden mit dem 3DX-Accuitomo-Gerät (J. Morita) angefertigt und mit dem i-Dixel One Data Viewer (J. Morita) in einer Schichtdicke von 1,0 mm betrachtet. Die Stellschrauben dienten hierfür als Referenz. Alle Messungen wurden von demselben Untersucher bis auf den nächsten 0,01 mm genau zweimal durchgeführt, um seine Reliabilität zu überprüfen. Zu den radiologischen Messungen gehörten (1) die Alveolarkambbreite im Bereich des größten Defekts und an jeder Zahnseite 4 mm vom initialen Knochenkamm entfernt, (2) die Alveolarkambbreite auf halber Distanz zwischen den Stellschrauben, (3) der Abstand jedes herausragenden Schraubenkopfs von der Alveole und (4) der Winkel, mit dem jede Schraube gegenüber der Senkrechten zur Ebene des Alveolarkamms abwich.

Nach sechs Monaten wurden die Stellschrauben entfernt und bei einer Mindestbreite des Alveolarkamms von 5,5 mm Implantate mit einem Durchmesser von mindestens 3,3 mm gesetzt. Insgesamt wurden bei 17 Patienten Implantate gesetzt. Zwei Patienten verweigerten die Implantation und bei einem Patienten war eine zusätzliche Augmentation erforderlich. Im Rahmen der initialen Implantatosteotomie wurde bei jedem der Patienten mit dem Trepanbohrer (Salvin, 2 x 8 mm) eine Knochenprobe für die histologische Untersuchung entnommen. Anschließend wurden ein oder mehrere Implantate auf Knochenniveau gesetzt (Straumann). Die

Biopsate wurde dekalzifiziert, dehydriert und in Paraffin eingebettet¹⁹. Danach wurden sie in Längsrichtung in 4 mm breite Scheiben geschnitten, mit Harris-Hämatoxylin gefärbt und mit Treosin gegengefärbt. Der innere Schnitt wurde bei einer mindestens 10-fachen Vergrößerung untersucht. Von jeder Gewebeprobe wurden mit entsprechender Software (Adobe Systems) digitale Bilder mit einer skalierten, kalibrierten Messlinie angefertigt, um den Knochen vom Weichgewebe zu unterscheiden. Diese Bilder wurden mit einem Bildverarbeitungsprogramm ausgewertet (ImageJ, NIH).

Mit einem einseitigen Student-t-Test wurde überprüft, ob die Alveolarkambbreite nach sechs Monaten gegenüber dem Ausgangswert im Mittel signifikant um mehr als 1,0 mm zugenommen hatte. Außerdem wurde bei jedem Patienten mit dem Student-t-Test für gepaarte Stichproben untersucht, ob die Breitenzunahme des Alveolarkamms bei den initial größeren Defekten ausgeprägter war. Mit dem zweiseitigen Student-t-Test wurde ermittelt, ob sich die mittlere Breitenzunahme des Alveolarkamms in Bereichen mit einer oder zwei Stellschrauben signifikant unterschied. Außerdem erfolgten Pearson-Korrelationen für die Alveolarkambbreite und die Schraubenausstritte, wobei Alter, Transplantatvolumen, Anzahl der Defekte, Abstand zwischen den Schrauben und Schraubenwinkel als Kovariablen einfließen, um einen Zusammenhang mit den Ergebnisvariablen aufzudecken. Mit Spearman-Rangkorrelationen wurde sichergestellt, dass für signifikante Pearson-Korrelationen kein Bias durch Extremwerte bestand. Sofern ein Zusammenhang zwischen der Alveolarkambbreite zu Beginn und nach sechs Monaten bestand, wurden zur Überprüfung Streudiagramme angefertigt. Gegebenenfalls wurde mit der Methode der kleinsten

Quadrate für jede Korrelation der am besten passende Kurvenverlauf ermittelt.

Ergebnisse

Die behandelten Bereiche umfassten die Alveolen von zwei bis fünf fehlenden Zähnen; eingebracht wurden jeweils zwei bis acht Schrauben. Das Transplantatvolumen betrug 4,2 bis 9 mg rhBMP-2 (2,8 bis 6,0 ml Infuse Bone Graft). Bis auf zwei Patienten entwickelten alle postoperativ ein periorbitales Ödem, das nach zwei Wochen vollständig abgeklungen war.

Insgesamt wurden an den DVT-Aufnahmen 430 doppelte Messungen durchgeführt. Die Standardabweichung der Unterschiede dieser Doppelmessungen betrug 0,026 mm sowie bei 99,1 % der Messwerte < 0,2 mm. Daher wurden zur statistischen Auswertung die Mittelwerte der Doppelmessungen verwendet.

Im Bereich der größten Defektausdehnung war der Alveolarkamb bei 13 Defekten konkav und bei sieben Defekten flach mit einer mittleren Alveolarkambbreite von $3,97 \pm 1,26$ mm bei Studienbeginn und $5,47 \pm 1,14$ mm nach sechs Monaten (mittlere Zunahme: $1,49 \pm 0,73$ mm). Die mittlere Breite der konkaven und flachen Alveolarkämme unterschied sich statistisch nicht signifikant ($t = 1,02$, $p = 0,32$). Im Bereich der größten Defektausdehnung korrelierte die Alveolarkambbreite nach sechs Monaten mit der Alveolarkambbreite bei der Ausgangsmessung ($r = 0,82$), außerdem zeigte ein Streudiagramm einen linearen Trend. Mit der Methode der kleinsten Quadrate wurde die Alveolarkambbreite nach sechs Monaten anhand der Ausgangswerte vorausgesagt und der am besten passende Kurvenverlauf mit 0,74 (95%-Konfidenzintervall [CI]: 0,49 bis 1,00) und der Schnittpunkt mit 2,52 (95%-CI:

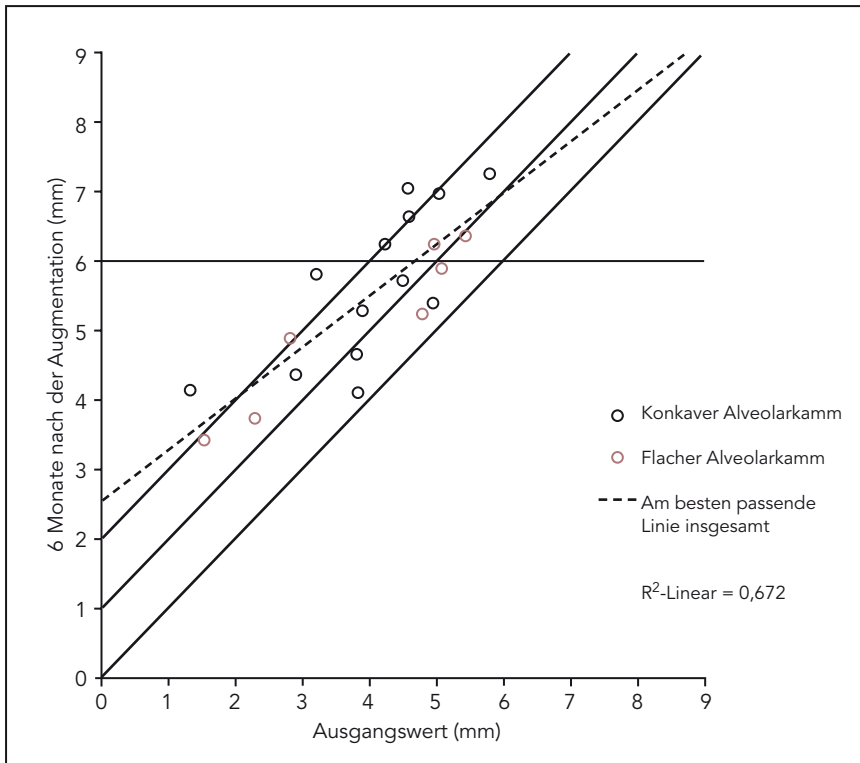


Abb. 3 Streudiagramm der größten Defekte mit der am besten passenden Linie zur Vorhersage der Zunahme des Alveolarkamms. Anhand dieses Diagramms lässt sich vorhersagen, wie stark der Alveolarkamm mit diesem Verfahren augmentiert werden kann.

1,45 bis 3,59; Abb. 3) ermittelt. Anhand der linearen Punktwerte wurde eine minimale Ausgangsbreite des Alveolarkamms von 4,70 mm errechnet, um nach sechs Monaten eine Breite von ≥ 6 mm vorhersagen zu können. Um nach sechs Monaten eine Mindestbreite von 5 mm vorhersagen zu können, musste die Ausgangsbreite 3,35 mm betragen.

Insgesamt wurden 52 Alveolen behandelt. Die Alveolarkammbreite nahm um durchschnittlich $1,20 \pm 0,78$ mm zu. Bei den fünf intakten Alveolen hatte die Breite nach sechs Monaten um $0,21 \pm 0,41$ mm gegenüber dem Ausgangswert zugenommen, bei den drei partiellen Alveolen um $3,07 \pm 0,42$ mm, bei den 20 konkaven Defekten um

$1,23 \pm 0,54$ mm und bei den 24 flachen Defekten um $1,16 \pm 0,63$ mm.

In 19 Defektbereichen wurden zwei Schrauben (apikal und koronal), in 30 Defekte eine Schraube und in drei Defekten keine Schrauben eingebracht. An den mit einer Schraube versorgten Defekten nahm die Alveolarkammbreite um $1,30 \pm 0,79$ mm zu, an den mit zwei Schrauben versorgten Defekten um $1,32 \pm 0,67$ mm. Dieser bezogen auf die Schraubenzahl ermittelte Unterschied war statistisch nicht signifikant ($t = 0,11$, $p = 0,91$). Der Abstand zwischen dem Defekt und der nächstgelegenen Schraube, der Eindrehwinkel der Schraube und der Abstand zwischen Schraubenkopf und Knochen korrelierten jeweils nicht mit der Verände-

rung der Alveolarkammbreite. In der vorliegenden Studie bestand keine Korrelation zwischen der rhBMP-2-Dosis und der Breitenzunahme des Alveolarkamms.

Die klinische Untersuchung des neugebildeten Knochens ergab keine Unterschiede in der Knochenqualität zwischen nativem und transplantiertem Knochen. Bei 14 der mit Implantaten behandelten Patienten wurden Knochenproben entnommen. Hierzu gehörten drei weitere Proben von drei Patienten, deren Implantate bei der Verarbeitung beschädigt wurden. Der mittlere Knochengehalt der Biopsate betrug $62,09 \pm 15,15$ %. Bei den drei Extraktionsalveolen lag der Knochenanteil bei $74,75 \pm 5,57$ % und war damit signifikant höher als bei den 11 intakten Alveolarkämmen ($58,63 \pm 15,19$ %) ($t = 2,88$, $p = 0,02$).

Diskussion

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie sind verglichen mit anderen Verfahren und Transplantatmaterialien statistisch mäßig¹⁹⁻²¹, spiegeln aber die derzeit mit dieser Technik erreichbaren Ergebnisse wider. Es gibt keine vergleichbaren Studien, in denen Patienten prospektiv im oberen Frontzahnbereich mit rhBMP-2/ACS behandelt wurden. Am unbezahn-ten oberen Frontzahnbereich kommt es zu einer ausgeprägten vertikalen und horizontalen Knochenresorption. Diesen physiologischen Prozess anzuhalten, ist einer der schwierigsten Aspekte der Alveolarkammaugmentatation.

Insgesamt nahm die Alveolarkammbreite nur mäßig zu. Bei getrennter Betrachtung der Defekte sind die Ergebnisse jedoch vielversprechend. Die Alveolarkammbreite der partiell vorhandenen Alveolen dieses Datensatzes nahm um durchschnittlich 3,07 mm zu (Bereich: 2,64 bis 3,47 mm). Der Umstand, dass par-

tiell vorhandene Alveolen natürliche Platzhalter sind, dürfte zu den besseren Ergebnissen als bei flachen oder konkaven Alveolarkämmen beigetragen haben. Die zusätzlichen Knochenwände verhindern den Kollaps von Gewebe auf das Transplantatmaterial, verbessern den Zugang für Knochenvorläuferzellen und fördern die Angiogenese.

Bei den fünf intakten Alveolen änderte sich die Alveolarkambbreite um 0,21 mm und die Höhe um 0,9 mm. Die Behandlung dieser fünf Extraktionsalveolen kann allgemein als Socket Preservation betrachtet werden. Dieses Ergebnis ist im Rahmen anderer Studien zur Socket Preservation ausgesprochen interessant: In früheren Studien mit anderen Materialien veränderte sich die Alveolarkambbreite bei der Verwendung von gefriergetrocknetem Knochen-Allograft um -1,2 mm²², von nicht gefriergetrocknetem mineralisiertem Spongiosa-Allograft um -1,43 mm²³, von demineralisiertem gefriergetrocknetem Knochen-Allograft und einer resorbierbaren Membran um -2 mm²⁴, von einer sehr dichten PTFE-Membran um -2,74 mm²⁵ und von bioaktivem Glas um -3,48 mm²⁶. In der hier vorgestellten Studie nahm die Alveolarkambbreite im Mittel um 0,21 mm zu, obwohl keine laterale Augmentation der Extraktionsalveolen durchgeführt worden war. Für dieses Ergebnis gibt es mehrere Erklärungsansätze. Der wichtigste ist, dass die Materialien, die üblicherweise für eine Socket Preservation verwendet werden, osteokonduktiv sind, während das hier verwendete Material osteoinduktiv war. Bei der Transplantation nur der Alveole könnte sich die Chemotaxis der Knochenvorläuferzellen auf alle Knochenflächen der Alveole ausgedehnt haben, also auch auf die nicht aktiv transplantierten, wie die Außenseite der Kortikalisplatte. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass das Transplantatmaterial durch den

Residualraum, der in den angrenzenden Bereichen durch die Schrauben geschaffen wurde, in den Bereich über der Extraktionsalveole gelangt ist. Auf jeden Fall ist dieser Befund Aufsehen erregend, wenn man bedenkt, dass bei der Transplantation einer Alveole mit einem anderen Material eine Abnahme um mindestens 1 mm erwartet wird. Die Befunde an intakten und partiell vorhandenen Alveolen zeigen, dass dieses Material ausgezeichnet für die Transplantation mehrwandiger frischer Extraktionsalveolen geeignet ist.

Für den Raumerhalt wurden Stellschrauben verwendet, weil (1) dieses Verfahren einfach und unkompliziert ist und (2) in einem präklinischen Tiermodell effektiv war. Es wird allgemein angenommen, dass folgende Aspekte zu einem besseren Raumerhalt führen: die Verwendung von möglichst vielen Stiften oder Schrauben, die Veränderung ihres Abstands zueinander, die Abwinkelung der Schrauben in Richtung auf das gewünschte Wachstum und ein größerer Abstand zwischen Schraubenkopf und Defekt. In der hier vorgestellten Studie bestand kein Zusammenhang zwischen der Alveolarkambbreite und der Anzahl der Schrauben, ihrem Abstand zueinander, ihrem Winkel oder dem Abstand ihres Kopfs vom Defekt. Dies legt nahe, dass bei der alleinigen Verwendung von rhBMP-2 für die Transplantation von Alveolarkammdefekten das Material selbst das Ergebnis verbesserte.

Unabhängig von den Ergebnissen soll festgehalten werden, dass die Alveolarkambbreite bei allen 52 in dieser Studie behandelten Alveolen um durchschnittlich 0,53 bis 2,43 mm zunahm. Aufgrund der normalen biologischen Variation zeigen manche Patienten eine negative oder gar keine Entwicklung. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass das Material unabhängig vom Patienten und vom Defekt ein potenter Stimulator der Kno-

chenneubildung ist. Außerdem zeigt es, dass die Stimulation der Wirtszellen mit einem Knochendifferenzierungsmittel ein vollkommen anderer Ansatz ist als die Transplantation von Knochenersatzmaterialien.

In der hier vorgestellten Studie wurden überwiegend radiologische Ergebnisvariablen verwendet. Da die Stellschrauben als Referenzpunkte für die DVT-Messungen dienten, waren letztere gut reproduzierbar (Abb. 4). Es ist bekannt, dass DVT-Messungen ausgesprochen präzise sind²⁷.

Bei der Implantation war der Übergang zwischen neugebildetem und nativem Knochen nicht auszumachen. Weder unterschieden sich Qualität und Härte des bukkal neugebildeten Knochens und des nativen Alveolarkamms, noch fanden sich Transplantat- oder nekrotische Partikel. Meist hatte sich um die Stellschrauben eine Weichgewebekapsel gebildet. Bei der Probenentnahme aus den transplantierten Alveolen war der Knochen subjektiv dichter als der native Knochen. Die histologische Untersuchung der Knochenproben erbrachte in den Biopsaten aus Extraktionsalveolen einen signifikant höheren Knochenanteil als in Biopsaten aus dem intaktem Alveolarkamm. Da die Gewebeproben im Rahmen der Implantatosteotomie in der Mitte des Alveolarkamms entnommen wurden, dürften die Proben aus teilbezahnten Defekten auch nativen Knochen, solche aus Extraktionsalveolen hingegen nur neugebildeten Knochen enthalten haben. Da unbekannt ist, wie viele der Knochenproben aus dem intakten Alveolarkamm nativen Knochen enthielten, kann nur geschlossen werden, dass transplantierte Defekte mehr Knochen enthielten als nativer Knochen.

Die Bedeutung der hier vorgestellten Studie liegt darin, dass hier erstmals große Defekte im oberen Frontzahnbereich beim Menschen mit rhBMP-2/ACS im Rahmen einer

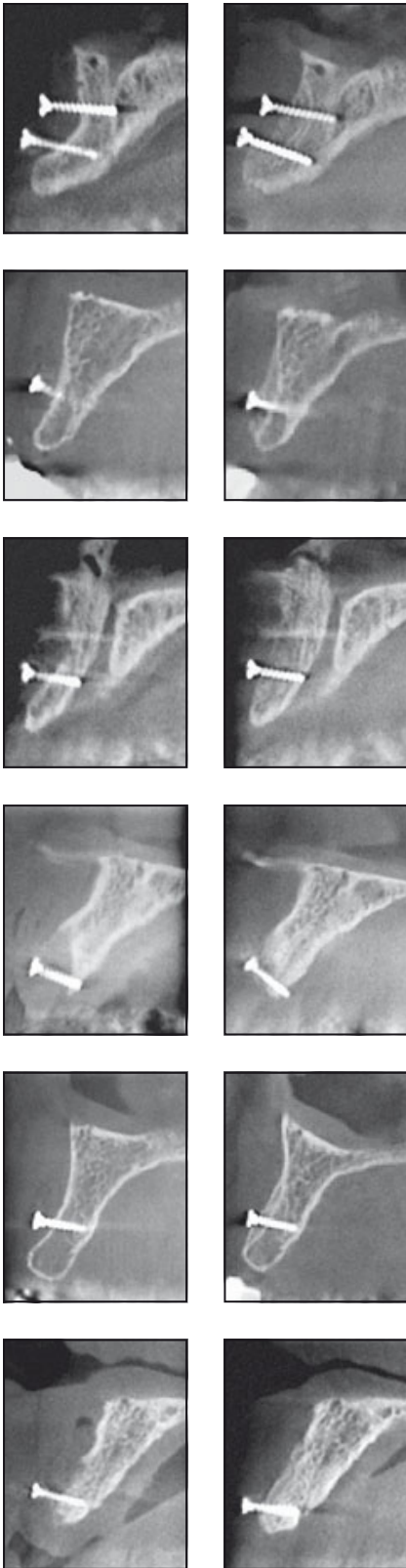


Abb. 4 DVTs zu Beginn (links) und nach 6 Monaten (rechts).

Augmentation behandelt wurden. Auch bei dieser Untersuchung gibt es Verbesserungsmöglichkeiten, die bei weiteren Studien berücksichtigt werden sollten, um bessere Ergebnisse zu erreichen und den wissenschaftlichen Nutzen zu erhöhen. In dieser Fallserie gab es keine Kontrollgruppe, es wurden nur wenige Patienten behandelt und es wurde keine starre Barriere, wie ein Titannetz oder raumerhaltendes Transplantatmaterial, die die Ergebnisse hätten verbessern können, verwendet. In weiteren Studien sollte der Raumerhalt nur mit Stellschrauben mit dem Raumerhalt mithilfe von Stellschrauben und Augmentationsmaterial verglichen werden.

Schlussfolgerungen

In der hier vorgestellten Studie wird erstmals von der lateralen Alveolarkammaugmentation mit rhBMP-2/ACS als alleinigem Transplantatmaterial berichtet. Es wurde gezeigt, dass die laterale Alveolarkammaugmentation mit rhBMP-2/ACS in einer Region mit mindestens zwei benachbarten Zahnlücken im oberen Frontzahnbereich ein sicheres und zuverlässiges Verfahren ist. Unabhängig von der Art des Defekts und des Raumerhalts nahm die Breite des Alveolarkamms unter dieser Therapie um 1,2 mm zu. Die klinische und histologische Analyse des nach der Transplantation neugebildeten Knochens zeigt keine qualitativen Unterschiede gegenüber nativem Knochen. Bei allen transplantierten Defekten verbreiterte sich der Alveolarkamm, auch an den Extraktionsalveolen.

Danksagungen und Interessenerklärung

Die Autoren danken Medtronic Sofamor Danek für die finanzielle Unterstützung und die

Bereitstellung der Materialien sowie Straumann USA für die Bereitstellung der Stellschrauben und dentalen Implantate. Diese Studie wurde durch Fördergelder von Medtronic Sofamor Danek, Memphis, Tennessee, USA, und Straumann USA, Andover, Massachusetts, USA, unterstützt. Dr. Edmunds, Dr. Mealey, Dr. Mills, Dr. Thoma, Dr. Schoolfield und Dr. Mellonig geben an, dass sie keine finanziellen Interessen an den in dieser Studie verwendeten Produkten haben. Dr. Cochran erhält Vortragshonorare von Medtronic Sofamor Danek.

Literatur

1. Funato A, Salama MA, Ishikawa T, Garber DA, Salama H. Timing, positioning, and sequential staging in esthetic implant therapy: A four-dimensional perspective. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;4: 313–323.
2. McAllister BS, K Haghighat. Bone augmentation techniques. *J Periodontol* 2007; 78:377–396.
3. Buser D, Brägger U, Lang NP, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res* 1990;1:22–32.
4. Buser D, Dula K, Belser U, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1993;13:29–45.
5. Coatoam GW, Mariotti A. The segmental ridge-split procedure. *J Periodontol* 2003; 74:757–770.
6. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma* 1989;3:192–195.
7. Cochran, DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol* 2000 1999;19:40–58.
8. Urist MR, Strates BS. Bone morphogenetic protein. *J Dent Res* 1971;50: 1392–1406.
9. Urist MR, DeLange RJ, Finerman GA. Bone cell differentiation and growth factors. *Science* 1983;220:680–686.
10. Valentin-Opran A, Wozney J, Csimma C, Lilly L, Riedel GE. Clinical evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 395:110–120.

11. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, et al. Novel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. *Science* 1988; 242:1528–1534.
12. Jung RE, Thoma DS, Hammerle CH. Assessment of the potential of growth factors for localized alveolar ridge augmentation: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2008;35S:255–281.
13. Triplett RG, Nevins M, Marx RE, et al. Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1947–1960.
14. Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol* 2005;76:605–613.
15. Cochran DL, Jones AA, Lilly LC, Fiorellini JP, Howell H. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants: 3-year results of a pilot study in humans. *J Periodontol* 2000;71: 1241–1257.
16. Jung RE, Glauser R, Schärer P, Hammerle CH, Sailer HF, Weber FE. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:556–568.
17. Thoma DS, Jones A, Yamashita M, Edmunds R, Nevins M, Cochran DL. Ridge augmentation using recombinant bone morphogenetic protein-2 techniques: An experimental study in the canine. *J Periodontol* 2010;81:1829–1838.
18. Yamashita M, Nevins M, Jones AA, Schoolfield J, Cochran DL. A pilot experimental lateral ridge augmentation study using bone morphogenetic protein 2 in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010; 30:457–469.
19. Laster Z, Rachmiel A, Jensen OT. Alveolar width distraction osteogenesis for early implant placement. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1724–1730.
20. Hammerle CH, Jung RE, Yaman D, Lang NP. Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: A report of twelve consecutive cases. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:19–25.
21. Acocella A, Bertolai R, Colafranceschi M, Sacco R. Clinical, histological and histomorphometric evaluation of the healing of mandibular ramus bone block grafts for alveolar ridge augmentation before implant placement. *J Craniomaxillofac Surg* 2010;38:222–230.
22. Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, et al. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: A clinical and histological study in humans. *J Periodontol* 2003; 74:990–999.
23. Beck TM, Mealey BL. Histologic analysis of healing after tooth extraction with ridge preservation using mineralized human bone allograft. *J Periodontol* 2010; 81:1765–1772.
24. Zubillaga G, Von Hagen S, Simon BI, Deasy MJ. Changes in alveolar bone height and width following post-extraction ridge augmentation using a fixed bioabsorbable membrane and demineralized freeze-dried bone osteoinductive graft. *J Periodontol* 2003;74:965–975.
25. Hoffmann O, Bartee BK, Beaumont C, Kasaj A, Deli G, Zafiroopoulos GG. Alveolar bone preservation in extraction sockets using non-resorbable dPTFE membranes: A retrospective non-randomized study. *J Periodontol* 2008;79:1355–1369.
26. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, et al. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90: 581–586.
27. Grimard BA, Hoidal MJ, Mills MP, Mellonig JT, Nummikoski PV, Mealey BL. Comparison of clinical, periapical radiograph, and cone-beam volume tomography measurement techniques for assessing bone level changes following regenerative periodontal therapy. *J Periodontol* 2009;80:48–55.