

POST ACADEMIAM

WONDGENEZING EN PARODONTALE CHIRURGIE

F. ABBAS

Uit de vakgroep Parodontologie
van de Universiteit van Amsterdam.

Trefwoorden: Parodontologie – Wondgenezing – Huid

1. Inleiding

Wondgenezing is een uitermate belangrijk proces in de chirurgie. Kan de timmerman op zijn spijkers en schroeven die het werk bij elkaar houden vertrouwen, de chirurg is afhankelijk van de wondgenezing.

Wondgenezing is erop gericht om necrotisch en lichaamsvreemd materiaal af te voeren, bacteriën te vernietigen en eventueel het verlies van continuïteit van het weefsel ongedaan te maken. Het proces omvat vele aspecten, zoals celproliferatie, celdifferentiatie, de synthese en secretie van eiwitten, proteoglycanen en andere producten. Ook het ontstekingsmechanisme is, met al zijn facetten, ten nauwste betrokken bij de genezing van de wond. Verder hebben de algemene conditie en veel lokale factoren in het wondgebied invloed op de genezing van een verwonding. Veel kennis over de biologische processen, die ten grondslag liggen aan de wondgenezing, is uit dierexperimenteel onderzoek verkregen. Gebleken is, dat wondgenezing een universeel proces is, en dat er weinig verschil bestaat tussen de genezing van verschillende weefsels en bovendien dat het proces in het algemeen onafhankelijk is van de soort verwonding.¹

Om de algemene principes van wondgenezing duidelijk te maken zal eerst wondgenezing na een huidverwonding beknopt worden besproken. Voor gedetailleerde informatie wordt verwezen naar recente handboeken.^{2,3} Vervolgens komen de specifieke aspecten van wondgenezing in het parodontium aan de orde.

2. Stadia in wondgenezing

trair stadium wordt gekenmerkt door de

Wondgenezing kan in drie elkaar overlappende stadia worden ingedeeld. Ieder arbi-

activiteit van bepaalde celpopulaties (tabel 1).

2.1. Bloedstollingsfase

Nadat een verwonding is toegebracht met bijvoorbeeld een chirurgisch mes, stroomt bloed de wond binnen. Op dat moment treedt het stollingsmechanisme in werking en vormt zich een netwerk van fibrine. Dat fibrine-netwerk zorgt er niet alleen voor dat de bloeding stopt, maar geeft in het geval van een incisie ook een zwakke verkleving van de wondranden. Zoals later zal blijken, speelt het fibrine-netwerk een belangrijke rol zowel bij de epithelisatie als bij de migratie van de collageen-producerende fibroblast naar het wondgebied. Bij huidwonden vindt na enkele uren verlies van vloeistof plaats uit het bloedstolsel. Door dehydratie van serum-eiwitten ontstaat dan een korst, die de wond bedekt en beschermt.

2.2. Ontstekingsfase

In het verwonde weefsel treedt een door histamine-achtige stoffen geïnduceerde, verhoogde vaatwand-permeabiliteit op. Dit heeft tot gevolg dat er aanvoer plaatsvindt van stoffen als albuminen, globulinen en immunoglobulinen. Deze stoffen maken het mogelijk dat leukocyten het wondgebied reinigen en de aanwezige bacteriën verteren. De neutrofiële granulocyten verschijnen door chemotactische prikkeling van het necrotisch weefsel en bacteriële bestanddelen binnen zes uur in het wondgebied. De neutrofiële granulocyten zijn de meest voorkomende cellen gedurende de eerste 12-16 uur na de verwonding en bereiken hun maximale concentratie in het wondgebied na twee dagen om daarna in aantal af te nemen.⁴ Zij vormen een effectieve barrière tegen een bacteriële invasie.

Een ander belangrijk celtype in de ontstekingsfase van de wondgenezing is de macrofaag. Na ongeveer drie dagen bereiken deze cellen hun maximale concentratie in de wond. De macrofagen in het wondgebied zijn afkomstig uit twee populaties, die beide hun oorsprong in het beenmerg hebben.⁵ De eerste groep bestaat uit weefsel-macrofagen ter plaatse van de wond die zich delen na stimulatie.⁶ De tweede en veel grotere groep macrofagen differentieert zich uit monocyt, die via de bloed-

Samenvatting:

Wondgenezing is het proces, gericht op het afvoeren van necrotisch en lichaamsvreemd materiaal, het vernietigen van bacteriën en het ongedaan maken van het verlies van continuïteit van het weefsel. De drie stadia van wondgenezing (bloedstollingsfase, ontstekingsfase en proliferatiefase), evenals de invloed van wondinfectie, worden besproken in een kort overzicht over huidverwondingen. Hierna komen de specifieke aspecten aan de orde van wondgenezing in het parodontium na chirurgische ingrepen, gericht op pocketeliminatie door weefselresectie.

baan worden aangevoerd.^{5,7} De levensduur van macrofagen is veel langer dan die van de neutrofiële granulocyten en de macrofagen zijn dan ook tot de laatste fase van wondgenezing aantoonbaar. Macrofagen zijn de belangrijkste cellen bij het opruimen van necrotisch weefsel, corpora aliena en dode cellen. De verteerde producten worden vervolgens weer in de extracellulaire ruimte uitgescheiden. Op deze wijze vindt er een 'recycling' van waardevolle aminozuren en koolhydraten plaats. De wondgenezing wordt ernstig vertraagd als de macrofagen met behulp van een speciaal antiserum uit het wondgebied worden verwijderd.⁸ In de eerste plaats is dan, ondanks de aanwezigheid van veel neutrofiële granulocyten, de reiniging van de wond ernstig verstoord en in de tweede plaats is er een veel geringere activiteit van de fibroblasten. Het mechanisme van deze fibroblasten-stimulatie is overigens nog onduidelijk.

2.3. Proliferatiefase

Nadat de wond in de ontstekingsfase is ontdaan van alle ongerechtigheden, breekt de proliferatie- of opbouw fase aan. In deze fase zorgen de epitheelcellen voor een nieuwe epitheelbedekking van de wond, de fibroblasten synthetiseren collageen en proteoglycanen om het bindweefsel te herstellen, terwijl door proliferatie van endotheel de bloedvoorziening herstelt.

2.3.1. Epithelisatie

Binnen 12 uur na de verwonding, ondergaan de epitheelcellen rond de verwonding een reeks van morfologische en functionele veranderingen, die ertoe leiden dat zij naar het wondgebied migreren. Het verlies van contact-inhibitie vormt waarschijnlijk de prikkel tot migratie. De migrerende cellen zijn afkomstig van de wondranden en van de resten van zweetklieren en haarfollikels in de diepere delen van het bescha-

Tabel. 1. Stadia wondgenezing en de bijbehorende celtypen.

Stadia	Voornaamste celtypen
1. Bloedstollingsfase	Bloedplaatjes/Stollings-systeem
2. Ontstekingsfase	Neutrofiële granulocyt Monocyt/Macrofaag
3. Proliferatiefase	Epitheelcel Endotheelcel Fibroblast

digde gebied. Migratie wordt mogelijk gemaakt doordat de epitheelcellen contractiele systemen bezitten, opgebouwd uit o.a. de spiereiwitten actine en myosine.⁹ Deze contractiele eiwitten zijn in geringe mate aanwezig in normaal epitheel en nemen na verwonding in hoeveelheid toe. Epitheelcellen worden gedurende hun migratie geleid door het fibrine-netwerk, dat tijdens de bloedstolling is ontstaan en zijn in staat om necrotisch weefsel dat op hun weg komt te fagocyteren.¹⁰ Na enkele dagen is de gehele wond met een dunne epitheellaag bedekt. Er heeft zich dan nog geen nieuw bindweefsel gevormd, zodat de treksterkte van de wond tot ongeveer de vijfde dag voornamelijk afhankelijk is van het fibrine-netwerk en het nieuw gevormde epitheel.

2.3.2. Revascularisatie

De ontwikkeling van een adequate bloedcirculatie in het wondgebied is van fundamentele betekenis voor een succesvolle wondgenezing. Een aantal factoren zou bijdragen tot angiogenese in het wondgebied, hoewel er meer onderzoek nodig is om het mechanisme duidelijk te maken.¹¹ Wel is overtuigend aangetoond dat bloedvaten naar het epitheel groeien doordat epitheelcellen een angiogenetische factor produceren. Verder zouden neutrofiële granulocyten en geactiveerde macrofagen, evenals een lage zuurstofspanning, een stimulerende werking op de nieuwvorming van bloedvaten kunnen hebben. Uit de doorsneden bloedvaten aan de rand van de wond begint het vaat-endotheel als knopvormige structuren de wond binnen te dringen. Er ontstaat een rijk netwerk van capillairen, noodzakelijk om aan de grotere behoefte aan zuurstof en voedingsstoffen in het genezende weefsel te kunnen voldoen.

2.3.3. Herstel bindweefsel

De ingroei van capillairen gaat gepaard met de migratie van fibroblasten langs het fibrine-netwerk. De proliferatie en migratie van fibroblasten vindt plaats uit lokaal in het bindweefsel aanwezige fibroblasten of hun mesenchymale voorlopers. De proliferatie en migratie van fibroblasten komt pas ongeveer 4-6 dagen na verwonding op gang. Het is nog niet geheel duidelijk waardoor fibroblasten tot proliferatie worden gestimuleerd.

Hypoxie, acidose en ophoping van melkzuur zouden de fibroblasten kunnen stimuleren tot celdeling en collageensynthese.¹² Een van de T-lymfocyt afkomstig lymfokine zou dezelfde werking kunnen hebben. Zoals reeds werd genoemd is ook de macrofaag in staat tot produktie van een factor die stimulerend op fibroblasten werkt. De beweging van fibroblasten langs het fibrine-netwerk vindt plaats door intracellulaire contractiele filamenten. Hierdoor

gedragen deze fibroblasten zich als glad spierweefsel en worden dan ook myofibroblasten genoemd.¹³ Myofibroblasten worden ook voor wondcontractie verantwoordelijk gesteld; dit is een proces waarbij het oppervlak van een open wond wordt verkleind door een centripetale beweging van de huid rondom de wond.

Ongeveer vijf dagen na de verwonding komt er een duidelijke collageensynthese op gang. De periode die hieraan vooraf gaat wordt ook wel de substraatfase genoemd. De actieve collageensynthese, de fibroblastenfase, ondervindt in gehechte wonden een piek op de zevende dag.

Het nieuw gevormde weefsel bestaat nu uit capillairen, fibroblasten, hun secretieproducten en een dunne epitheellaag en wordt granulatiweefsel genoemd. Granulatiweefsel ondergaat rijping door de vorming van collageen vezels. Hoewel de fibroblast de voornaamste producent van collageen is, zijn er ook andere cellen tot collageenproductie in staat. Zo wordt het collageen van het basaalmembran door epitheel en endotheelcellen gesynthetiseerd.¹⁴

De synthese en secretie van collageen en proteoglycanen door fibroblasten gaat nog door gedurende twee tot vier weken. Daarna wordt er een duidelijke afname van de synthese-activiteit waargenomen. Dit gaat gepaard met een progressief verlies van nieuw gevormde bloedvaten en fibroblasten waardoor uiteindelijk vaatarm fibreus weefsel, littekenweefsel, kan ontstaan.

3. Factoren die de wondgenezing beïnvloeden

Wondgenezing wordt door een groot aantal factoren beïnvloed. Dit kunnen zowel lokale factoren in het wondgebied zijn, als ook algemene factoren (tabel II).

Voor uitgebreide informatie wordt verwezen naar een aantal goede literatuuroverzichten.^{15 16} Hier zal alleen de invloed van wondinfectie worden besproken aangezien met name de genezing van parodontiumwonden plaatsvindt in een overvloedig met micro-organismen gecontamineerde omgeving.

Tabel II. Enkele factoren die de wondgenezing beïnvloeden.

Lokale factoren	Algemene factoren
Wondinfectie	Leeftijd
Bloedvoorziening	Voedingsdeficiënties
Mechanische druk	Hormonen
Temperatuur	Zenuwstelsel
Vochtigheid	Maligniteiten
Bestraling	Systeemziekten
Irritatie	
Technieken sluiten van wond	

3.1. Wondinfectie

Bij bacteriële contaminatie van een chirurgische wond moet onderscheid worden gemaakt tussen de situatie waarbij zich bacteriën op het wondoppervlak bevinden, en de situatie waarbij bacteriën de wond binnendringen en een acute ontsteking veroorzaken. De ontwikkeling van een ontsteking hangt af van de balans tussen de hoeveelheid bacteriën (infectiedosis) en de mate van afweer van het lichaam. Deze balans kan veranderen door ofwel verlaging van de lichaamsafweer, zoals bijvoorbeeld bij patiënten die met immunosuppressiva worden behandeld, ofwel door toename van de bacteriële flora.

Het blijkt dat er minimaal 10^5 micro-organismen per mg weefsel aanwezig moeten zijn om een acute ontsteking te krijgen.¹⁷ Deze minimale infectiedosis kan lager zijn als de afweer van de patiënt is verzwakt.

De acute ontsteking is een reactie op de bacteriële groei met de bedoeling het weefsel te verdedigen tegen verdere invasie van en schade veroorzaakt door micro-organismen. Door het vrijkomen van enzymen uit ontstekingscellen (neutrofielen en macrofagen) bij de verdediging tegen micro-organismen, ontstaat echter ook schade aan het weefsel. De hoeveelheid schade wordt voornamelijk bepaald door de aard van de lichaamsafweer. Granulatiweefsel heeft een beschermende functie tegen infectie doordat het invasie van bacteriën tegengaat. Het is waarschijnlijk dat bacteriële contaminatie de vorming van granulatiweefsel in de wond stimuleert.¹⁸ De wondgenezing verloopt evenwel bij infectie en de vorming van veel granulatiweefsel langzamer (genezing per secundam) dan wondgenezing zonder vorming van excessieve hoeveelheden granulatiweefsel (genezing per primam).

Naast de invasie van bacteriën in het weefsel, kan door de aanwezigheid van bacteriën en hun metabole producten op het wondoppervlak de wondgenezing worden beïnvloed, zonder dat er een klassieke ontstekingsreactie ontstaat.¹⁸ Deze bacteriële contaminatie wordt niet beschouwd als een belangrijke oorzaak voor de vertraging van de wondgenezing maar speelt wel een rol bij moeilijk genezende huidulcera bij bijvoorbeeld diabetespatiënten. Bij een steriele operatietechniek en een goede wondverzorging is in de regel de lokale afweer in staat om het lichaam adequaat, zonder weefselschade, te verdedigen tegen aanwezige micro-organismen. Er vormt zich dan geen of weinig granulatiweefsel en de wond geneest snel per primam.

4. Wondgenezing in het parodontium

De wondgenezing in het parodontium ver-

loopt in principe op dezelfde wijze als de genezing van een huidwond. Er zijn echter enkele opmerkelijke verschillen. De wondgenezing in het parodontium vindt plaats in een met bacteriën overvloedig gecontamineerde omgeving. Het orale epitheel van de gingiva is, evenals het huid-epitheel, gekeratiniseerd, terwijl het epitheel in de pocket en het aanhechtingsepitheel niet is verhoord.¹⁹ Tijdens de vorming van een pocket na de verwonding kunnen dan ook, zelfs na de epithelisatie, schadelijke producten, afkomstig van de op het tandoppervlak gekoloniseerde micro-organismen, door het niet-verhoorde epitheel heendringen. Hierdoor wordt een ontstekingsreactie geïnduceerd. Dit in tegenstelling tot de huid, waar bij een ophoping van bacteriën veel meer bescherming plaatsvindt ten gevolge van de keratinisatie van het epitheel.

De genezing van slijmvlieswonden in de mondholte verloopt in het algemeen sneller dan de genezing van huidwonden. In dierexperimenteel onderzoek is dit ook aangetoond. Het bleek dat de epithelmigratie in de orale wonden eerder begint en de epithelisatie eerder is voltooid dan in vergelijkbare huidwonden. Ook het herstel van bindweefsel vindt in orale wonden sneller plaats.²⁰

Een verklaring voor de snellere genezing zou kunnen zijn dat huidwonden droger zijn, waardoor de migratie van epitheelcellen is vertraagd.²¹⁻²² Een andere factor zou kunnen zijn dat de mitosesnelheid van oraal epitheel groter is dan in de epidermis.²³

5. Wondgenezing na parodontale chirurgie

De bespreking van wondgenezing na parodontale chirurgie zal hier worden beperkt tot de genezing na chirurgische ingrepen, gericht op pocketeliminatie door weefselresectie (gingivectomie en de in apicale richting verplaatste en ingekorte lap). Hierbij ontstaat een wond in het dentogingivale raakvlak waarvan één wondrand grenst aan een vlak (het tandoppervlak), dat niet is gevasculariseerd. Na een lapoperatie moet zich tegen dit vlak (aanhechtings-)epitheel vormen en moeten opnieuw bindweefselvezels aanhechten.

De operatietechnieken staan beschreven in de parodontale handboeken.²⁻²⁴⁻²⁵ Het handboek van Stahl bevat eveneens belangrijke informatie over een groot aantal aspecten van wondgenezing na parodontale chirurgie.² Bij de evaluatie van parodontale chirurgie zal onderscheid moeten worden gemaakt tussen de wondgenezingsfase kort na behandeling en de resultaten op langere termijn, die voornamelijk worden bepaald door het al dan niet aanwezig zijn

van plaque. Alleen het eerstgenoemde aspect komt hier aan de orde.

5.1. Gingivectomie

Tijdens de proliferatiefase van de wondgenezing vindt herstel van de vrije gingiva plaats met de vorming van nieuwe epithelaanhechting en oraal epitheel. Het epitheel migreert uit de wondranden met een snelheid van ongeveer 0.5 mm per dag.²⁶ De epithelisatie is, afhankelijk van het oppervlak van de wond, na vijf tot zeven dagen voltooid.²⁶⁻²⁹ De vorming van een nieuwe vrije gingiva vindt plaats door proliferatie van bindweefsel in coronale richting, terwijl het aanhechtingsepitheel zich differentieert uit het orale epitheel.³⁰⁻³¹

De meeste onderzoekers vinden dat na ongeveer een week zich een nieuwe sulcus met epitheliale aanhechting heeft gevormd en dat na vijf tot zes weken de genezing voltooid is en er weer een functionele, normaal gestructureerde gingiva aanwezig is.²⁷⁻³²⁻³⁴

Door sommige onderzoekers werd aanhechtungsverlies gevonden na een gingivectomie, terwijl anderen dit niet waarnemen.²⁸⁻³²⁻³⁵ Indien de genezing na een gingivectomie plaatsvindt in een plaquevrije dentitie treedt aanhechtungsverlies vrijwel alleen op in die gebieden waar zich voordat de ingreep werd uitgevoerd 'infra-bony' pockets bevonden.³⁵ Na een gingivectomie wordt veelal een wondverband aangebracht dat phenolen bevat. Deze hebben een antibacteriële werking.³⁶⁻³⁷ Dit zou evenwel niet leiden tot een versnelde genezing. Eugenol heeft eveneens weefselirriterende eigenschappen.³⁸⁻³⁹ Uit onderzoek blijkt dat de wondgenezing niet is gestoord ondanks de weefselirriterende eigenschappen van eugenol.⁴⁰ Wondverband kan ook worden gebruikt om de wond te beschermen en de vorming van veel granulatiweefsel te voorkomen.

Klinische studies geven aan dat de wondgenezing sneller verloopt als, nadat het wondverband is verwijderd, met een 0.2% chloorhexidinedigluconaat-oplossing wordt gespoeld.⁴¹ Andere onderzoekers vinden daarentegen na spoelen met chloorhexidine een remmend effect op de wondgenezing. Deze remming is bij lage concentraties (0.1-0.2%) zeer gering, maar is duidelijk aanwezig bij een concentratie van 0.5%.⁴² Het nuttige effect op de wondgenezing zou te danken zijn aan de eigenschap van chloorhexidine om bacteriële kolonisatie op het tandoppervlak sterk te reduceren. Dit maakt dat chloorhexidine een belangrijke aanvulling kan zijn bij de postoperatieve zorg bij parodontale chirurgie in de overbruggingsperiode tussen chirurgie en mechanische gebitsreiniging door de patiënt zelf.

5.2. In apicale richting verplaatste en ingekorte teruggeplaatste lappen

Wondgenezing treedt op door heraanhechting van de lap aan het bot en het gebitselement en door vorming van een nieuwe epithelaanhechting aan het tandoppervlak. De meeste onderzoekers vinden ongeveer drie weken na de ingreep reeds een volledig herstel met regeneratie van de bindweefsel- en epitheliale aanhechting.³⁴⁻⁴³⁻⁴⁴ Na deze periode werd histometrisch geen verschil aangetroffen tussen de geopereerde en de niet-geopereerde zijde.⁴⁴ Na het functioneel herstel van de gingiva kan de maturatie van bindweefsel ongeveer zes maanden duren, terwijl de botmaturatie zelfs 18 maanden in beslag kan nemen.⁴⁶ In de eerste week na de operatie kan, vergeleken met een ingreep van 15 minuten, de wondgenezing vertraagd verlopen als de operatie langer dan anderhalf uur heeft geduurd.⁴⁴

De genezing verloopt sneller als, in plaats van een 'full thickness'-, een 'split thickness'-lap wordt gemobiliseerd waarbij het periost intact wordt gelaten.⁴⁷

Er bestaat in de literatuur geen overeenstemming over het al dan niet optreden van verlies van parodontaal steunweefsel na lapoperaties.⁴⁵⁻⁴⁸ Blijvend aanhechtungsverlies zou alleen optreden na botcorrecties en bij het onbedekt laten van vestibulair of linguaal bot.⁴⁹⁻⁵³ Indien de botcorrecties zeer klein zijn treedt er weliswaar na de ingreep enige botresorptie op maar dit verlies kan zich herstellen tijdens het genezingsproces.⁵⁴⁻⁵⁵ Als het vestibulaire of linguale bot onbedekt wordt gelaten treedt er een duidelijke botresorptie op en is de genezing sterk vertraagd, terwijl, als het interdentale bot onbedekt wordt gelaten, er in de genezing geen botverlies optreedt.⁵³

Kort geleden werd in een klinische studie de relatie tussen de gevoeligheid voor parodontale afbraak en de snelheid van wondgenezing na een lapoperatie onderzocht.⁵⁶ De wondgenezing vond plaats in een plaquevrije dentitie en werd tot 15 weken na de ingreep vervolgd. De auteurs concludeerden dat bij patiënten met een hogere gevoeligheid voor parodontale afbraak, de wondgenezing langzamer verloopt. In deze groep patiënten was de genezing klinisch na 15 weken nog niet voltooid, terwijl de wondgenezing in de minder gevoelige groep na acht weken was voltooid. Tevens werd aangetoond dat, naarmate er meer aanhechtungsverlies als gevolg van de parodontitis was opgetreden, de wondgenezing trager verloopt.

Het zal duidelijk zijn dat om te bepalen of de genezing na een lapoperatie voorspoedig verloopt er rekening moet worden gehouden met factoren als gevoeligheid voor

parodontale afbraak, mate van aanhechtingsverlies, tijdsduur van de operatie en dikte van de lap.

Summary:

Title: Wound healing and periodontal surgery.

Keywords: Periodontology – Wound healing – Skin

Wound healing is the biological process of removing necrotic and foreign material, destroying bacteria and the restoration of the continuity of the wounded tissue. In a review of healing of skin wounds, the three stages of wound healing as well as the influence of infection are discussed (blood clotting, inflammation and proliferation).

Finally, the specific aspects are discussed of wound healing in the periodontium after surgical intervention aiming at pocket elimination essentially by tissue resection.

Literatuur:

1. Ross R. Wound Healing. *Sci Am* 1969; 220, 6: 40.
2. Stahl SS. (Ed.) Periodontal Surgery; Biologic basis and technique. Springfield: C. C. Thomas, 1976.
3. Glynn LE. (Ed.) Tissue repair and regeneration. Amsterdam – New York – Oxford: Elsevier/North Holland, Biomedical Press, 1981.
4. Ross R, Benditt EP. Wound healing and collagen formation. I. Sequential changes in components guinea pig skin wounds observed in the electron microscope. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 11: 677.
5. Volkman A, Gowans JL. The origin of macrophages from bone marrow in the rat. *Br J Exp Pathol* 1965; 46: 62.
6. Ryan GB, Spector WG. Macrophage turnover in inflamed connective tissue. *Proc R Soc London (Biol)* 1970; 174: 269.
7. Furth R van, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *J Exp Med* 1968; 128: 415.
8. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair: a study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol* 1975; 78: 71.
9. Gabbiani G, Ryan GB. Development of a contactile apparatus in epithelial cells during epidermal and live regeneration. *J Submicr Cytol* 1974; 6: 143.
10. Martinez IR. Fine structural studies of migrating epithelial cells following incision wounds. In: Maibach HI & Rovee DI, eds. *Epidermal wound healing*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1972: 323-342.
11. Marks R. The healing and non healing of wounds and ulcers of the skin. In: Glynn LE, ed. *Tissue repair and regeneration*. Springfield: Thomas,

- 1981.
12. Hunt TK, Conolly WB, Aronson SB, Goldstein P. Anaerobic metabolism and wound healing: an hypothesis for the initiation and cessation of collagen synthesis in wounds. *Am J Surg* 1978; 135: 328.
13. Ryan GB, Cliff WJ, Gabbiani G. Myofibroblasts in human granulation tissue. *Hum Pathol* 1974; 5: 55.
14. Kefalides NA. Structure and biosynthesis of basement membranes. *Int Rev Conn Tiss Res* 1973; 6: 63.
15. Levenson SM, Birkhill FR, Waterman DF. The healing of soft tissue wounds: effects of nutrition, anemia and age. *Surgery* 1950; 28: 905.
16. Pollack SV. Wound healing: a review II. Environmental factors affecting wound healing. *J Dermatol Surg Oncol* 1979; 5: 477.
17. Krizek TJ, Robson MC. Evolution of quantitative bacteriology in wound management. *Am J Surg* 1975; 130: 579.
18. Burke JF. Effects of inflammation on wound repair. *J Dent Res* 1971; 50, Suppl. 2: 296.
19. Listgarten MA. The ultrastructure of human gingival epithelium. *Am J Anat* 1964; 114: 49.
20. Sciubba JJ, Waterhouse JP, Meyer J. A fine structural comparison of the healing of incisional wounds of mucosa and skin. *J Oral Pathol* 1978; 7: 214.
21. Winter GD, Scales JT. Effect of air drying and dressings on the surface of a wound. *Nature* 1963; 197: 91.
22. Winter GD. Movement of epidermal cells over the wound surface. *Advances in Biology of the Skin* 1964; 5: 13.
23. Squir CA, Johnson NW, Hackemann M. Structure and function of normal human mucosa. In: Dolby AE, ed. *Oral mucosa in health and disease*. Oxford: Blackwell, 1975.
24. Goldman HM, Cohen DW. *Periodontal Therapy*. Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1973.
25. Carranza FA. *Glickman's clinical periodontology*. Philadelphia, London, Toronto: W. B. Saunders Company, 1979.
26. Innes PB. An electron microscope study of gingival epithelium following gingivectomy in the dog. *J Periodont Res* 1970; 5: 196.
27. Ramfjord SP, Costich ER. Healing after simple gingivectomy. *J Periodontol* 1963; 34: 401.
28. Engler WO, Ramfjord SP, Hiniker JJ. Healing following simple gingivectomy. A tritiated radioautographic study. I. Epithelialization. *J Periodontol* 1966; 17: 298.
29. Stahl SS, Tonna EA. Cell proliferative activity of injured periodontal tissue. *J Periodont Res* 1973; 7: 328.
30. Donnensfeldt OW, Glickman I. A biometric study of the effects of gingivectomy. *J Periodontol* 1966; 37: 447.
31. Holm-Pedersen P, Løe H. Woundhealing in the gingiva of young and old individuals. *Scand J Dent Res* 1971; 79: 40.
32. Ramfjord SP, Engler WO, Hiniker JJ. A radiographic study on healing following simple gingivectomy. II. The connective tissue. *J Periodontol* 1966; 37: 179.
33. Taylor AC, Campbell M. Reattachment of gingival epithelium to the tooth. *J Periodontol* 1972; 43: 281.
34. Listgarten M. Ultrastructure of the dento-gingival junction after gingivectomy. *J Periodont Res* 1972; 7: 51.
35. Rosling B, Nyman S, Lindhe J, Jern B. The healing potential of the periodontal tissues following different techniques of periodontal surgery in plaque-free dentitions: A two-year clinical study. *J Clin*

- Periodontol
- 1976; 3: 233.
36. Linghorne WJ, O'Connell DC. The therapeutic properties of periodontal cement packs. *J Can Dent Assoc* 1943; 15: 199.
37. Coppes L, Grevers A, Hoogendijk JL. A comparison between an Eugenol and a non-Eugenol periodontal dressing. *Neth Dent J* 1967; 74: 43.
38. Hildebrand CN, De Renzis FA. Effect of periodontal dressings on fibroblasts in vitro. *J Periodont Res* 1974; 9: 14.
39. Rivera-Hidalgo F, Wyan VS, Horton JE. Effect of soluble extracts from periodontal dressings on human granulocytic leukocytes in vitro. *J Periodontol* 1977; 48: 267.
40. Watts TLP, Combe EC. Periodontal dressing materials. *J Clin Periodontol* 1979; 6: 3.
41. Davies RM. Use of Hibitane following surgery. *J Clin Periodontol* 1977; 4: 129.
42. Bassett C, Kallenberger A. Influence of chlorhexidine rinsing on the healing of oral mucosa and osseous lesion. A histomorphometric study on experimental animals. *J Clin Periodontol* 1980; 7: 443.
43. Dedalphy TH, Clark HB. A histological study of mucoperiosteal flap healing. *J Oral Surg* 1958; 16: 367.
44. Levin MP, Grower MF, Cutright DF, Getter L. The effects of length of surgery on healing of full and partial thickness flaps. *J Oral Pathol* 1977; 6: 152.
45. Kohler CA, Ramfjord SP. Healing of gingival mucoperiosteal flap. *Oral Surg* 1960; 13: 89.
46. Wilderman MN, Wentz FM, Orban BJ. Histogenesis of repair after mucogingival surgery. *J Periodontol* 1960; 31: 283.
47. Staffileno H, Levy S, Gargiulo A. Histologic study of cellular mobilisation and repair following a periosteal retention operation via split thickness mucogingival flap surgery. *J Periodontol* 1966; 37: 117.
48. Tavtigian R. The height of the facial radicular alveolar crest following apically positioned flap operations. *J Periodontol* 1970; 41: 412.
49. Lobene RR, Glickman I. The response of alveolar bone to grinding with rotary diamond stones. *J Periodontol* 1963; 34: 105.
50. Pennel BM, King KO, Wilderman MN, Barron JM. Repair of the alveolar process following osseous surgery. *J Periodontol* 1967; 38: 426.
51. Donnensfeldt OW, Hoag PM, Weissman DP. A clinical study on the effect of osteoplasty. *J Periodontol* 1970; 41: 131.
52. Aeschlimann CR, Robinson PJ. A short term evaluation of periodontal surgery. *J Periodont Res* 1979; 14: 182.
53. Wilderman MN, Pennel BM. Histogenesis of repair following osseous surgery. *J Periodontol* 1970; 41: 551.
54. Wright WH, Løe H. Tissue reaction, flap and vestibular stability following osseous surgery in monkeys. *J Periodontol* 1967; 38: 69.
55. Caffesse FA, Ramfjord SP. Reverse bevel periodontal flaps in monkeys. *J Periodontol* 1968; 39: 219.
56. Abbas F, Velden U van der, Hart AAM. Wound healing after surgery in relation to periodontal disease susceptibility. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 221.

Maart 1983. Louwesweg 1, 1066 EA Amsterdam.