

# Regeneratie van het parodontium: Mogelijk of onmogelijk?

## Samenvatting

Conventionele parodontale behandeling bestaande uit het schoonmaken van worteloppervlakken al dan niet tijdens parodontale chirurgie en al dan niet gecombineerd met bottransplantaten, leidt niet tot regeneratie van het parodontium. Experimenten met technieken die gebaseerd zijn op het principe van regeneratie door middel van weefselgeleiding hebben aangetoond dat het creëren van 'nieuwe aanhechting' niet langer tot de onmogelijkheden behoort.

VAN DER VELDEN U. Regeneratie van het parodontium: Mogelijk of onmogelijk? Ned Tijdschr Tandheelkd 1990; 97: 167-70.

U. van der Velden, tandarts

Uit de vakgroep Parodontologie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA).

Trefwoorden: Parodontologie — Regeneratie

Datum van acceptatie: 21 december 1989.

Adres: Dr. U. van der Velden, Louwesweg 1, 1066 EA Amsterdam.

## 1 INLEIDING

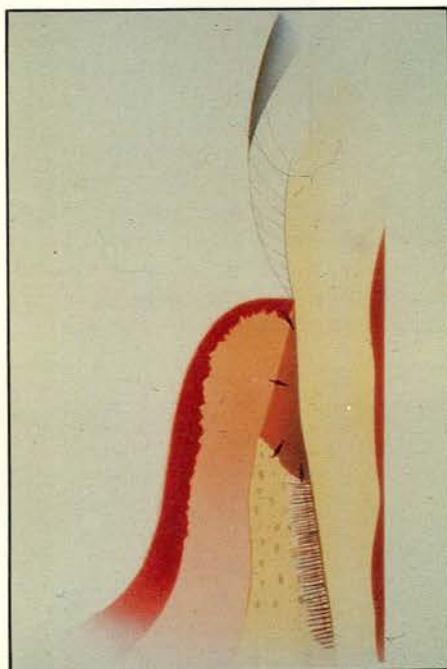
De ideale behandeling van pathologische pockets zou niet alleen moeten bestaan uit het voorkomen van verdere afbraak van parodontale weefsels maar ook uit het herstellen van de reeds verloren gegane weefsels (afb. 1). Dit betekent nieuw bot tot het oorspronkelijke niveau, nieuw ligament tussen bot en tandwortel, nieuw cement en een nieuwe gingivale bindweefselaanhechting tot het niveau van de glazuur-cementgrens (afb. 2).

Onderzoek uit de jaren zeventig en begin jaren tachtig heeft aangetoond dat de conventionele behandeling, bestaande uit het schoonmaken van de worteloppervlakken, al dan niet tijdens parodontale chirurgie en al dan niet gecombineerd met bottransplantaten, niet leidt tot regeneratie van het parodontium. In het algemeen werd gevonden dat tijdens de wondgenezing het epitheel van de gingiva weer naar apicaal migreert tot daar waar nog intacte bindweefselvezels zijn aangehecht aan het cement.<sup>1-6</sup> (Zie afb. 3). Bovendien bleek nadien, dat als bij het scalen de curette apicaal van de pocketbodem wordt geplaatst de bindweefselaanhechting wordt weggecuretteerd en het epitheel zich ogenblikkelijk naar apicaal verplaatst tot daar waar de bindweefselaanhechting nog intact is.<sup>7</sup> De enige plaats waar soms nieuwe aanhechting werd gevonden was in het meest apicale gedeelte van het defect.<sup>8</sup>

## 2 NIEUWE AANHECHTING EN WEDERAANHECHTING

Bij evaluatie van het resultaat van nieuwe aanhechtingsprocedures is er een aantal problemen. In de eerste plaats kan klinisch met behulp van een pocketsonde geenszins het aanhechtingsniveau worden bepaald. Vóór behandeling zal in de ontstoken situatie de punt van de sonde zich al gauw apicaal van het aanhechtingsniveau bevinden. Na behandeling, wanneer de ontste-

king is verdwenen en er een lange eptiheel-aanhechting is ontstaan, zal de punt van de sonde zich coronaal van het aanhechtingsniveau bevinden.<sup>9</sup> Ook histologisch zijn er problemen met de evaluatie van nieuwe aanhechtingsprocedures. Nieuwe aanhechting betekent de vorming van nieuw cement, parodontaal ligament en ondersteunend bot coronaal van het oorspronkelijke



Afb. 1. Parodontale weefsels vóór herstel.

aanhechtingsniveau. Dit betekent dat, wil men nieuwe aanhechting kunnen vaststellen, zowel voor als na de behandeling het aanhechtingsniveau moet worden bepaald. Dit wordt vaak gedaan door tijdens de behandeling met een scherp instrument een kras op het worteloppervlak aan te brengen ter plaatse van het gebied waarvan men denkt dat zich het aanhechtingsniveau bevindt. Geheel betrouwbaar is dit echter

niet. Veelal wordt de kras vlak boven het bot aangebracht; soms is er echter wel 2 mm bindweefselaanhechting coronaal van de botrand aanwezig. Dit heeft tot gevolg dat de na afloop van de behandeling gemeten nieuwe aanhechting in ieder geval voor een gedeelte geen nieuwe aanhechting is maar wederaanhechting.

## 3 HET ONDERZOEKSMODEL

Een ander probleem bij het onderzoek naar nieuwe aanhechting is het onderzoeksmodel als zodanig. Veel van de nieuwe aanhechtingsprocedures zijn onderzocht in diermodellen. Er is vooral veel gebruik gemaakt van honden en apen. Veelal is eerst bij deze dieren, experimenteel parodontale afbraak geïnduceerd waarna een nieuwe aanhechtingsprocedure werd uitgetest. Wat door veel onderzoekers is onderschat, is het verschil in potentieel regeneratievermogen tussen mens en dier. Dit kan geïllustreerd worden aan de hand van een voorbeeld. Een aantal jaren geleden kwam het gebruik van citroenzuur in zwang. Dit was gebaseerd op onderzoek bij honden. Er was namelijk gebleken dat oppervlakkige demineralisatie van het worteloppervlak met citroenzuur de aanhechting van collageen vezels aan het worteloppervlak vergemakkelijkt.<sup>10</sup> Op basis van dat onderzoek, waarbij duidelijk nieuwe aanhechting bij honden was gevonden, werd verondersteld dat dit bij mensen mogelijk ook zou werken. Echter, tot veler teleurstelling bleek het hondenmodel in dit opzicht niet vergelijkbaar met de mens. In later onderzoek naar het effect van citroenzuur bij nieuwe aanhechtingsprocedures in mensen is nooit enig substantieel effect gevonden.<sup>11-13</sup>

Er zijn vele verklaringen mogelijk waarom iets wel in experimentele diermodellen werkt en niet bij gewone patiëntenbehandeling. Zo zijn dieren tijdens de behandeling altijd onder narcose. Dit vergemakkelijkt de behandeling aanzienlijk. Het sluiten van de wond, de adaptatie van de lap en

de postoperatieve stabiliteit van de lap heeft men veel beter in de hand en mogelijk is dit van invloed op de gevonden verschillende resultaten.<sup>14-16</sup> Bovendien is het aanbrengen van het citroenzuur bij dieren veel gemakkelijker, evenals het voorkomen dat het gedemineraliseerde oppervlak in contact komt met speeksel. Het is vrijwel zeker dat als na demineralisatie het worteloppervlak met speeksel in aanraking komt, de vorming van een nieuwe aanhechting is uitgesloten.<sup>17</sup>

#### 4 BEHANDELING VAN HET WORTEL-OPPERVLAK

Oppervlakkige demineralisatie van het worteloppervlak is ook geprobeerd met andere zuren dan citroenzuur. Zo zijn in de loop der tijd behalve fosforzuur ook zure oplossingen van tetracycline gebruikt.<sup>18, 19</sup> Tetracycline zou de demineralisatie bevorderen en bezit bovendien anti-bacteriële eigenschappen. *In vitro* is gebleken dat in vergelijking tot citroenzuur het gebruik van tetracycline de adsorptie van fibronectine en vervolgens aanhechting van fibroblasten bevordert.<sup>20</sup> Fibronectine zorgt voor een binding van het fibrinecoagulum met collageen.<sup>21</sup> De collageene fibrillen die na demineralisatie van het worteloppervlak bloot komen te liggen zouden in combinatie met fibronectine een chemische aantrekkingskracht uitoefenen op fibroblasten.<sup>20</sup> Het gebruik van tetracycline zou bovendien nog het voordeel hebben dat het geadsorbeerd kan worden aan het worteloppervlak van waaruit het langzaam weer vrij komt,<sup>19</sup> het zou de collagenolytische activiteit veroorzaken door ontsteking kunnen verminderen en het zou de aanhechting van laminine en

vervolgens aanhechting van epitheelcellen kunnen voorkomen.<sup>20, 22</sup> Laminine is een plasma-eiwit dat aanwezig is tijdens wondgenezing, en een chemische aantrekkingskracht heeft voor epitheelcellen.<sup>23</sup>

Het gebruik van bovengenoemde stoffen met potentiële mogelijkheden is niet zonder gevaar. Fibronectine heeft bijvoorbeeld geen specifieke aantrekkingskracht voor fibroblasten van het parodontale ligament. Met andere woorden fibronectine trekt alle fibroblasten aan en als bijvoorbeeld fibroblasten van de gingiva in contact komen met het worteloppervlak kan wortelresorptie optreden.<sup>24</sup>

#### 5 HET BELANG VAN DE VERSCHILLENDE CELTYPEN

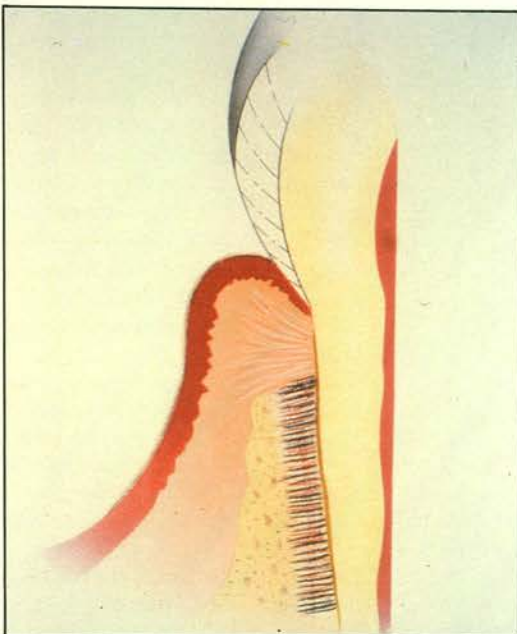
In het begin van de jaren tachtig kwam er een nieuwe interessante onderzoekslijn naar nieuwe aanhechting tot ontwikkeling. Nadat vele technieken waren geprobeerd, variërend van het gebruik van bottransplantaat tot de applicatie van citroenzuur met toevoeging van allerlei stoffen, kwam er een meer biologische benadering. Al in 1976 hield Melcher een pleidooi voor onderzoek naar de rol van de verschillende celtypen in het parodontium bij nieuwe aanhechting.<sup>25</sup> Hij veronderstelde dat als men in staat zou zijn het parodontale ligament en alveolaire bot in een coronaalwaartse richting te laten regenereren, de cellen uit het ligament en bot in staat zouden zijn om daar ter plaatse een nieuw parodontium in stand te houden. Een algemene opvatting uit die tijd was ook dat de snelle apicale migratie van het pocketepitheel over het worteloppervlak tot aan het aanhechtingsniveau verantwoordelijk was

voor het niet uitgroeien van ligament en alveolair bot in coronale richting. Pogingen om de uitgroei van het epitheel te vertragen zijn weinig succesvol geweest.<sup>26, 27</sup>

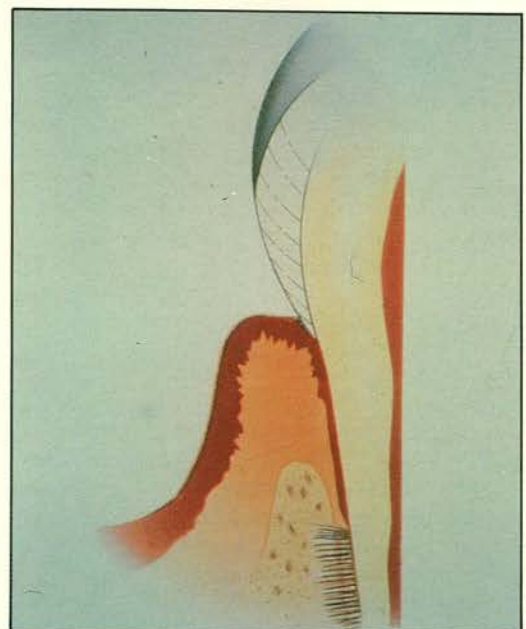
In een serie experimenten, uitgevoerd in Arhus en Gothenborg, zijn vervolgens de mogelijkheden en onmogelijkheden van de verschillende cellen van het parodontium onderzocht. Zo werden met subgingivale plaque bedekte wortels gescaled en geïmplanteerd in chirurgisch gecreëerde holten in de edentate kaak van Beagle-honden. Het resultaat was wortelresorptie en ankylose.<sup>28</sup> De conclusie was dat het bot geen cellen bevat die in staat zijn een parodontale ligament te regenereren.

De rol van gingivaal bindweefsel werd als volgt onderzocht:<sup>24</sup> er werden weer wortels geïmplanteerd in chirurgisch gecreëerde holten. De wortels waren voor de helft 'gezonder' en voor de andere helft met plaque geïnfecteerd en vervolgens gescaled. Nadat de wortels in de holten van de kaak waren gebracht, werden ze bedekt met een mucoperiostale lap van gingivaal weefsel. Bij het gezonde deel van de wortel bleek, zowel aan de botkant als aan de mucoperiostale kant, nieuw cement met een bindweefselachtige aanhechting te ontstaan. Het gedeelte dat met plaque geïnfecteerd was geweest en vervolgens gescaled, toonde aan de botkant resorptie en ankylose, en aan de mucoperiostale kant alleen resorptie. De conclusie uit dit experiment was de volgende: ook cellen afkomstig van het gingivaal bindweefsel missen het vermogen om een nieuw parodontale ligament te vormen, en kunnen eveneens wortelresorptie veroorzaken.

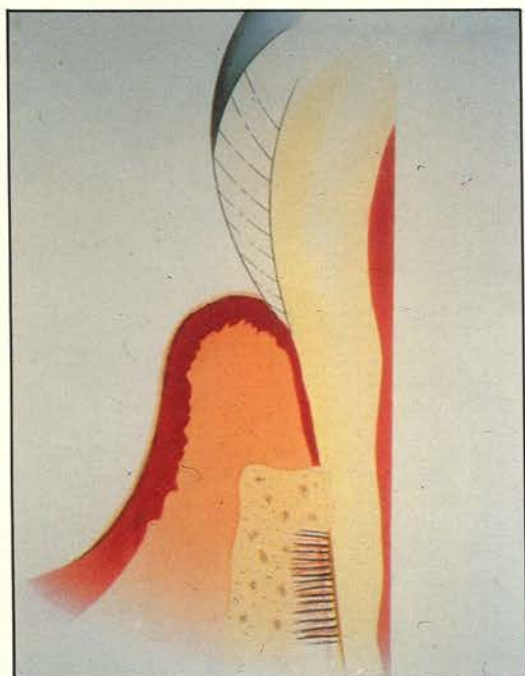
Op basis van de twee hiervoor besproken studies werd de conclusie getrokken dat waarschijnlijk alleen cellen afkomstig van



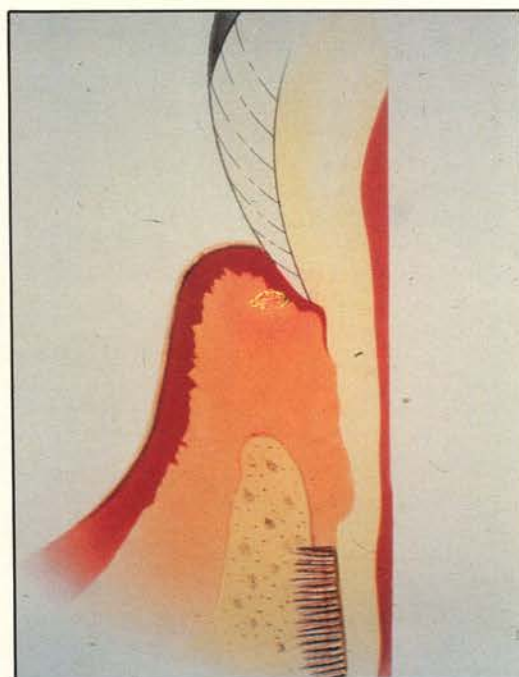
Afb. 2. Regeneratie.



Afb. 3. Lange epitheelaanhechting.



Afb. 4. Ankylose.



Afb. 5. Resorptie.

het parodontaal ligament zelf in staat zijn nieuw ligament te vormen. Bovendien kwam de rol van het epitheel in een ander licht te staan. Het naar apicaal migrerende epitheel mag dan wel nieuwe aanhechting verhinderen, het voorkomt tevens dat het bindweefsel van de gingiva in contact komt met het worteloppervlak met als gevolg wortelresorptie en ankylose (afb. 4 en 5).

## 6 REGENERATIE DOOR MIDDEL VAN WEEFSELGELEIDING

Een van de eerste studies in de parodontologie waarin gebruik werd gemaakt van weefselgeleiding is uitgevoerd door Nyman *cs.*<sup>29</sup> Zij probeerden fibroblasten van het parodontaal ligament te laten uitgroeien zonder storende invloeden van epitheelcellen en fibroblasten van de gingiva. Daartoe maakten zij een botvenster in de vestibulaire botplaat van de mandibula bij apen. De blootgelegde wortel, ontdaan van cement, en de botranden van het defect werden bedekt met Millipore®-filters. Na zes maanden genezing bleek het gehele worteloppervlak bedekt te zijn met nieuw cement en nieuwe, functioneel aangehechte bindweefselvezels. Resorptie en ankylose werden niet aangetroffen. Het gevonden cement was het dikst apicaal terwijl coronaal heel weinig cement aanwezig was. In deze gebieden waren de collageen vezels parallel aan het worteloppervlak georiënteerd.

## 7 MEMBRANEN BIJ PARODONTALE DEFECTEN

Het eerste experiment in de mens zag er

veelbelovend uit. Nyman *cs* opereerden bij één patiënt een onderincisief met behulp van een Millipore®-filter.<sup>30</sup> Het filter werd zo aangebracht dat het zowel het alveolaire bot als het worteloppervlak bedekte en bovendien nog 2 mm van het glazuur. De afstand tussen botrand en glazuurcementgrens bedroeg 9 mm. Na genezing en extractie van het element werd een nieuwe aanhechting aangetroffen bestaande uit nieuw cement met aangehechte bindweefselvezels tot 5 mm coronaal van de oorspronkelijke botrand.

Hierna zijn vele studies uitgevoerd die gebruik hebben gemaakt van het principe van de regeneratie via cel- of weefselgeleiding. Bij experimenteel gecreëerde defecten bij apen kon worden aangetoond dat zowel bij het gebruik van Millipore®-filters als bij GoreTex®-teflonmembranen het principe werkte.<sup>31-32</sup> Histologisch kon in alle gevallen nieuwe aanhechting over een groot gedeelte van het worteloppervlak worden aangetoond. Ankylose werd zelden gevonden hetgeen betekent dat de mi-

gratiesnelheid van de parodontale ligament-fibroblasten ten minste even snel was als die van de osteoclasten. In vervolgonderzoek, waarbij GoreTex®-membranen werden gebruikt bij patiënten met 'infra-bony' defecten en furcatieproblemen, werden redelijk goede resultaten geboekt.<sup>33-36</sup> De beste resultaten werden bereikt in die gevallen waarbij voldoende parodontaal ligament in de omgeving aanwezig was, dat wil zeggen smalle botdefecten en toegankelijke furcaties. Een paar problemen kleven er wel aan het gebruik van Millipore®-filters of GoreTex®-membranen:

- Doordat de lap over de membraan wordt gelegd, komt de voeding van de lap in het gedrang. Dit probleem kan enigszins worden opgelost door de lap zo dik mogelijk te houden;
- Er is een tweede operatie nodig om de membraan te verwijderen;
- Het aanbrengen van een membraan zonder ondersteuning met antibiotica leidt vaak tot pussende pockets op de plaats van de membraan, en een slecht resultaat.

## SUMMARY

### GUIDED TISSUE REGENERATION IN PERIODONTOLOGY: AN OVERVIEW

Key words: Periodontics — Guided tissue regeneration

Conventional periodontal treatment consisting of scaling and root planing with or without flap surgery, with or without bone grafting, does not lead to regeneration of the periodontium. Experiments based on the principle of guided tissue regeneration have shown that the formation of 'new attachment' is no longer impossible.

## LITERATUUR

- <sup>1</sup>LISTGARTEN MA. Electron microscopic study of the function between surgically denuded root surface and regenerated periodontal tissues. *J Periodont Res* 1972; 7: 68-90.

In de eerste studies die gebruik maakten van GoreTex®-membranen moesten de membranen zo geplaatst worden dat de rand van de membraan uitstak boven de gingiva. De reden hiervoor was dat in die situatie het epitheel dan niet over de membraan naar binnen kon groeien. Dit gedeelte van de membraan veroorzaakte wel enige irritatie. Dit probleem werd later opgelost door een membraan te maken met een verdikte rand. De structuur van deze rand zorgt ervoor dat als de membraan in zijn geheel subgingivaal is aangebracht, het epitheel niet verder dan deze rand naar apicaal migreert.<sup>37</sup>

## 8 BIO-AFBREEKBARE MEMBRANEN

De meest recente ontwikkeling op dit gebied is de bio-afbreekbare membraan. Als eerste is onderzoek naar het effect van collageenmembranen uitgevoerd.<sup>38-40</sup> Bij proefdieren, in dit geval honden, kon worden aangetoond dat apicale epitheelmigratie voorkomen werd en dat er in zekere mate nieuwe aanhechting was opgetreden. Veelbelovend waren de resultaten echter niet. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door het proces van resorptie van de membraan. De resorptie vindt als het ware plaats door een ontstekingsreactie en deze ontstekingsreactie zou mogelijk de uitgroei van parodontaal ligament-fibroblasten kunnen remmen. Andere bio-afbreekbare membranen die onderzocht werden, zijn polylactaat-membranen en vicryl-(Polyglactin 910®) membranen. Bij de evaluatie van deze membranen moet rekening gehouden worden met het feit dat het proefdierenmateriaal slechts uit twee respectievelijk één hond bestond. Met andere woorden, veel meer dan dat er met bio-afbreekbare membranen ook nieuwe aanhechting mogelijk is, kan er niet geconcludeerd worden.

## 9 CONCLUSIE

In tegenstelling tot vroeger blijkt dat nieuwe aanhechting mogelijk is. Veel meer kan er nog niet gezegd worden, aangezien de uitvoering van het principe van de regeneratie door weefselgeleiding nog een te experimenteel karakter heeft. Alleen al het indicatiegebied wanneer wel en wanneer geen membraan zinvol kan worden aangebracht, is nog onduidelijk. Het is bijvoorbeeld totaal verschillend of een membraan wordt aangebracht nadat alle conventionele behandelingen mislukt zijn, of dat een membraan direct wordt aangebracht tijdens de eerste chirurgische behandeling. Toch lijken er grote mogelijkheden te liggen voor resorberebare membranen die bij een bepaalde indicatie een voorspelbare mate van nieuwe aanhechting tot stand brengen.

- <sup>2</sup>YUKNA RA. A clinical and histologic study of healing following the excisional new attachment procedure in Rhesus monkeys. *J Periodontol* 1976; 47: 701-9.
- <sup>3</sup>STAHL SS, FRAUM SI, KUSHNER L. Healing responses of human intraosseous lesions following the use of debridement grafting and citric acid root treatment. II. Clinical and histologic observations one year post-surgery. *J Periodontol* 1983; 54: 325-38.
- <sup>4</sup>CATON JG, ZANDER HA. Osseous repair of an infrabony pocket without new attachment of connective tissue. *J Clin Periodontol* 1976; 3: 54-8.
- <sup>5</sup>CATON JG, ZANDER HA. The attachment between tooth and gingival tissues after periodic root planing and soft tissue curettage. *J Periodontol* 1979; 50: 462-6.
- <sup>6</sup>CATON JG, NYMAN S. Histometric evaluation of periodontal surgery. I. The modified Widman flap procedure. *J Clin Periodontol* 1980; 7: 212-23.
- <sup>7</sup>LINDHE J, NYMAN S, KARRING T. Scaling and root planing in shallow pockets. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 415-8.
- <sup>8</sup>NYMAN S, KARRING T. Regeneration of surgically removed buccal alveolar bone in dogs. *J Periodontol Res* 1979; 14: 86-92.
- <sup>9</sup>FOWLER L, GARRETT S, CRIGGER M, EGELBERG J. Histologic probe position in treated and untreated human periodontal tissues. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 373-85.
- <sup>10</sup>RENVERT S, EGELBERG J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. II. Effect of citric acid conditioning of the root surface. *J Clin Periodontol* 1981; 8: 459-73.
- <sup>11</sup>CHAMBERLAIN ADH, GARRETT S, RENVERT S, EGELBERG J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. IV. Effect of a non-resective versus a partially resective approach. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 525-39.
- <sup>12</sup>RENVERT S, NILVEUS R, EGELBERG J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. V. Effect of root planing versus flap surgery. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 619-29.
- <sup>13</sup>RENVERT S, GARRETT S, NILVEUS R, CHAMBERLAIN ADH, EGELBERG J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. VI. Factors influencing the healing response. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 707-15.
- <sup>14</sup>KLINGE B, NILVEUS R, KIGER RD, EGELBERG J. Effect of flap placement and defect size on healing of experimental furcation defects. *J Periodontol Res* 1981; 16: 236-48.
- <sup>15</sup>GARA GG, ADAMS DF. The effect of notching and citric acid on healthy root surfaces in dogs. *J Periodont Res* 1984; 19: 100-10.
- <sup>16</sup>KLINGE B, NILVEUS R, EGELBERG J. Effect of crown-attached sutures on healing of experimental furcation defects in dogs. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 369-73.
- <sup>17</sup>HEANEY TG. Inhibition of fibroblast attachment. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 987-94.
- <sup>18</sup>HERITIER M. Ultrastructural study of new connective tissue attachment following phosphoric acid application on human root dentin. *J Periodontol* 1983; 54: 515-21.
- <sup>19</sup>WIKESJÓ UME, BAKER PJ, CHRISTERSSON LA et al. A biochemical approach to periodontal regeneration: tetracycline treatment conditions dentin surfaces. *J Periodont Res* 1986; 21: 322-9.
- <sup>20</sup>TERRANOVA VP, FRANZETTI LC, HIC S, et al. A biochemical approach to periodontal regeneration: tetracycline treatment of dentin promotes fibroblast adhesion and growth. *J Periodont Res* 1986; 24: 330-7.
- <sup>21</sup>HORMANN H, JILEK F. Interaction of fibrinogen/fibrin and fibronectin with collagen. *Artery*. 1980; 8: 482-5.
- <sup>22</sup>GOLUB LM, RAMAMURTHY N, McNAMARA TF, et al. Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J Periodont Res* 1984; 19: 651-5.
- <sup>23</sup>TERRANOVA VP, ROHRBACH RH, MARTIN GR. Role of laminin in the attachment of PAM 212 (epithelial cells) to basement membrane collagen. *Cell* 1980; 22: 719-26.
- <sup>24</sup>NYMAN S, KARRING T, LINDHE J, PLANTEN S. Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol* 1980; 7: 394-401.
- <sup>25</sup>MELCHER AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 1976; 47: 256-60.
- <sup>26</sup>ELLEGAARD B, KARRING T, LÖE H. New periodontal attachment procedure based on retardation of epithelial migration. *J Clin Periodontol* 1974; 1: 75-88.
- <sup>27</sup>ELLEGAARD B, KARRING T, LÖE H. Retardation of epithelial migration in new attachment attempts in intrabony defects in monkeys. *J Clin Periodontol* 1976; 3: 23-37.
- <sup>28</sup>KARRING T, NYMAN S, LINDHE J, SIRIRAT M. Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 41-52.
- <sup>29</sup>NYMAN S, GOTTLAW J, KARRING T, LINDHE J. A regenerative potential of the periodontal ligament: An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 257-65.
- <sup>30</sup>NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, RYLANDER H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 290-6.
- <sup>31</sup>GOTTLAW J, NYMAN S, KARRING T, LINDHE J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 494-503.
- <sup>32</sup>MAGNUSSON I, NYMAN S, KARRING T, EGELBERG J. Connective tissue attachment formation following exclusion of gingival connective tissue and epithelium during healing. *J Periodont Res* 1985; 20: 201-8.
- <sup>33</sup>NYMAN S, GOTTLAW J, KARRING T, WENSTROM J. New attachment formation by guided tissue regeneration. *J Periodont Res* 1987; 22: 252-4.
- <sup>34</sup>PONTORIERO R, NYMAN S, LINDHE J, ROSENBERG E, SANAVI F. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in man. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 618-20.
- <sup>35</sup>PONTORIERO R, LINDHE J, NYMAN S, KARRING T, ROSENBERG E, SANAVI F. Guided tissue regeneration in degree II furcation-involved mandibular molars. A clinical study. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 247-54.
- <sup>36</sup>BECKER W, BECKER BE, BERG L, PRICHARD J, CAFESSE R, ROSENBERG E. New attachment after treatment with root isolation procedures: report for treated class III and class II furcations and vertical osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1988; 8: 9-23.
- <sup>37</sup>BECKER W, BECKER B, PRICHARD JF, et al. Root isolation for new attachment procedures. A surgical and suturing method. Three case reports. *J Periodontol* 1987; 58: 819-26.
- <sup>38</sup>PITARU S, TAL H, SOLDINGER M, AZAR-AVIDAN O, NOFF M. Collagen membranes prevent the apical migration of epithelium during periodontal wound healing. *J Periodont Res* 1987; 22: 331-3.
- <sup>39</sup>BLUMENTHAL NM. The use of collagen membranes to guide regeneration of new connective tissue attachment in dogs. *J Periodontol* 1988; 59: 830-6.
- <sup>40</sup>PITARU S, TAL H, SOLDINGER M, GROSSKOPF A, NOFF M. Partial regeneration of periodontal tissues using collagen barriers. *J Periodontol* 1988; 59: 380-6.
- <sup>41</sup>MAGNUSSON I, BATICH C, COLLINS BR. New attachment formation following controlled tissue regeneration using biodegradable membranes. *J Periodontol* 1988; 59: 1-6.
- <sup>42</sup>FLEISHER N, DE WAAL H, BLOOM A. Regeneration of lost attachment apparatus in the dog using vicryl absorbable mesh (Polyglactin 910)† *Int J Periodontics Restorative Dent* 1988; 8: 45-55.