

Afectación de furca de grado II vestibular en molares inferiores: ¿tratamiento periodontal regenerativo con membrana o con Emdogain®?

Resultados de un estudio clínico controlado, multicéntrico y aleatorizado

Steffen Richter, Dr. med.^a, Jörg Meyle, Prof. Dr. med. dent. habil.^b, Søren Jepsen, Prof. Dr. med. Dr. med. dent. habil.^c, Bernd Heinz, Dr. med. dent.^d, Karin Jepsen, Dr. med. dent.^d, Mehrdad Arjomand, Dr. med. dent.^d, Elmar Reich, Prof. Dr. med. dent. habil.^e, José R. Gonzales, Dr. med. dent.^f, Rolf H. Bödeker, Priv.-Doz. Dr.^g, Anton Sculean, Prof. Dr. med. dent. habil.^h, y Thomas Hoffmann, Prof. Dr. med. habil.ⁱ

El presente estudio aleatorizado multicéntrico tenía por objetivo comparar la eficacia terapéutica de las proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain®, grupo experimental) con la de la regeneración tisular guiada por medio de membranas (Resolut®, grupo control) en el tratamiento de afectaciones de furca de grado II en molares inferiores. Un total de 45 pacientes con 90 defectos a nivel de furca en los respectivos molares contralaterales fueron incluidos en el estudio. Los defectos se asignan al grupo

experimental o al de control de forma aleatoria. El lado contrario recibió el tratamiento alternativo. Las exploraciones se realizaron al inicio del estudio y tras 8 y 14 meses. En ellas se analizaban la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje, el nivel gingival y de inserción clínico, el nivel óseo vertical y la profundidad horizontal del defecto, que se medían con férulas de referencia en cinco puntos del plano vestibular del diente a tratar. La medición directa de los defectos se realizó intraoperatoriamente y durante la reoperación llevada a cabo tras 14 meses. La modificación de la profundidad horizontal del defecto constituyó la primera variable dependiente. Así mismo, se analizaron la cicatrización tras la operación y los efectos secundarios, además de la influencia de factores relativos al paciente sobre el resultado final del tratamiento. Ambos métodos de tratamiento llevaron a una reducción estadísticamente significativa de la profundidad horizontal del defecto, con una mediana de 2,8 mm (amplitud intercuartil [IQ]: 1,5-3,5 mm) en el grupo experimental y de 1,8 mm (IQ: 1,0-2,8 mm) en el grupo control. Los defectos tratados con Emdogain® registraron una ventaja de 0,75 mm (intervalo de confianza del 95%: 0,125 mm, 1,375 mm, $p = 0,033$ intervalo de confianza según Hodges-Lehmann, Wilcoxon). Se consiguió el cierre total del defecto a nivel de furca en 8 de los 45 dientes del grupo experimental y en 3 de los 45 dientes del grupo control. Se produjo un cierre parcial del defecto en 27 de los 45 dientes de ambos grupos, mientras que en 9 y 11 de los 45 defectos no se registró ningún cambio. Se observó un empeoramiento de la afectación de furca, pasando al grado III, en una ocasión en el grupo experimental y en cuatro ocasio-

^aPoliclínica de Odontología y Periodoncia (Director: Prof. Dr. W. Klimm). Especialidad Periodontología. Facultad de medicina de la TU Dresden. Alemania.

^bPoliclínica de Periodoncia (Director: Prof. Dr. J. Meyle). Universidad de Giessen. Alemania.

^cPoliclínica de Periodoncia y Odontología Conservadora y Preventiva (Director: Prof. Dr. S. Jepsen). Universidad de Bonn. Alemania.

^dConsulta privada. Hamburgo. Alemania.

^eConsulta privada. Biberach. Alemania.

^fPoliclínica de Periodoncia (Director: Prof. Dr. J. Meyle). Universidad de Giessen. Alemania.

^gGrupo de trabajo de Estadística Sanitaria. Instituto de Informática Sanitaria (Director: Prof. Dr. J. Dudeck). Universidad de Giessen. Alemania.

^hDepartment of Periodontology (Director: Prof. Dr. A. Sculean). University of Nijmegen. Holanda.

ⁱPoliclínica de Odontología Conservadora (Director: Prof. Dr. W. Klimm). Especialidad de Periodontología. Universidad de Dresden. Alemania.

Correspondencia: Policlínica de Odontología y Periodoncia. Especialidad Periodontología. Facultad de medicina de la TU Dresden. Fetscherstrasse 74. 01307 Dresden. Alemania.

Correo electrónico: Steffen.Richter2@mailbox.tu-dresden.de

nes en el grupo control. El 62% y el 44% respectivamente de los pacientes que habían recibido Emdogain® no experimentó dolor ni tumefacción a la semana de la intervención, mientras que, en los pacientes tratados con membrana, estos valores fueron del 12% y del 6%.

(Quinessen, 2006;57(4):389-97)

Introducción

El tratamiento de molares con afectación de furca supone un reto especial para el odontólogo. A menudo el raspaje subgingival y la cirugía a colgajo convencional producen peores resultados que en dientes sin defectos a nivel de furca^{11,18}. Esto llevó en el pasado a proponer diversas técnicas a fin de cerrar el defecto a nivel de furca y de mejorar el pronóstico^{1,3,15,20}.

Se define una regeneración de lesiones a nivel de furca periodontales de gran éxito clínico por medio del relleno óseo y de la consiguiente eliminación total del componente horizontal y vertical del defecto. Un segundo método de tratamiento se caracteriza por la regeneración histológica eficaz por medio de la neoformación de todos los componentes del periodonto, es decir, del hueso, del cemento y del ligamento periodontal sobre la superficie radicular afectada originalmente por la placa¹⁴. Puesto que las revisiones histológicas no son viables en los estudios clínicos controlados, la medición directa intra y postoperatoria del defecto a nivel de furca constituye la variable dependiente primaria para la determinación del éxito clínico. El relleno óseo del defecto es el único parámetro que puede ser medido con total exactitud clínica en la exploración de revisión (reoperación). Los cambios en la sintomatología clínica y paraclínica, como los depósitos de placa, el sangrado al sondaje, las profundidades de sondaje, el nivel gingival y de inserción clínico y la comparación de imágenes radiográficas, constituyen variables secundarias.

La esperanza de conseguir una mejora por medio de la regeneración tisular guiada (*guided tissue regeneration*, RTG) con membranas ha motivado la elaboración de una gran cantidad de estudios clínicos en los últimos años^{3,20}. Un metaanálisis realizado confirma las ventajas de la técnica de membrana en comparación con la cirugía a colgajo. En la variable dependiente primaria, la profundidad horizontal del defecto, la diferencia entre la RTG y la cirugía a colgajo en el tratamiento de afectaciones de furca de grado II de molares inferiores fue de 1,51 mm⁹ (intervalo de confianza del 95%: 0,39 mm; 2,62 mm; $p < 0,001$).

Un método de regeneración alternativo es la aplicación de proteínas derivadas de la matriz del esmalte, disponi-

bles en el mercado a través del producto Emdogain® (EMD). Las proteínas de la matriz del esmalte son secretadas por la vaina epitelial radicular de Hertwig durante la formación de la raíz dentaria y desempeñan un papel clave en la formación de cemento radicular acelular, del ligamento periodontal y del hueso alveolar⁵. Diversos estudios con animales de experimentación han demostrado que la aplicación de EMD favorece la regeneración del periodonto⁶. Los estudios clínicos e histológicos en humanos han demostrado las ventajas de EMD en el tratamiento de defectos óseos verticales^{2,7,8,16,19,22-24,26,29}. Todavía se desconoce hasta qué punto se pueden aprovechar los beneficios de EMD para el tratamiento de defectos a nivel de furca.

El estudio clínico controlado, multicéntrico y aleatorizado publicado en la revista *Journal of Periodontology* compara la eficacia de EMD con la de la técnica de RTG con membrana en el tratamiento de afectaciones de furca de grado II vestibulares en molares inferiores. En lo sucesivo se exponen los aspectos metodológicos más importantes y los resultados del estudio^{10,17}.

Material y método

El estudio multicéntrico aleatorizado fue realizado aplicando el concepto de boca partida (*Split-Mouth-Design*) por cinco cirujanos y cinco investigadores respectivamente en un total de cinco centros (Kiel, Dresden, Gießen, Hamburgo y Homburg). En una fase previa fue convocada una reunión para calibrar las mediciones y para unificar el procedimiento quirúrgico (vídeo). La inclusión de los pacientes se realizó en cuatro universidades y en una consulta privada. Tras el tratamiento inicial, que incluyeron medidas de motivación y de instrucción al paciente sobre la higiene oral, además de una limpieza profesional (placa y sangrado $< 25\%$), fueron asignados aleatoriamente los defectos a nivel de furca del primer o del segundo molar inferior (profundidad de sondaje horizontal > 3 mm) al grupo experimental (EMD) y al grupo control activo (membrana, Resolut®). Existían dos posibilidades: EMD en el lado izquierdo y membrana en el lado derecho o bien membrana en el izquierdo y EMD en el derecho. Fueron incluidos en el estudio 51 pacientes (de entre 28 y 73 años de edad, 25 mujeres y 26 varones) con 102 defectos a nivel de furca contralaterales similares. Seis pacientes fueron retirados del estudio (tabla 1).

Un investigador ajeno al objeto distinto en cada ocasión registró por duplicado la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje y el nivel gingival, óseo y de inserción (bajo anestesia local) por medio de férulas de referencia individuales y una sonda periodontal (UCB 15,

Fa. Hu-Friedy, Leimen) en cinco puntos del plano vestibular del diente (mesial, mesiovestibular, vestibular, distovestibular y distal; fig. 1) al inicio y a los 8 y 14 meses. Se calculó y se registró la media de las dos mediciones. Se registraron los depósitos de placa en toda la boca y en cinco puntos del diente de estudio tras 2, 3, 6, 8 y 14 meses. La medición directa de los defectos se realizó durante la reoperación llevada a cabo tras 14 meses (fig. 1). La profundidad horizontal del defecto constituyó la variable dependiente primaria. Todas las intervenciones quirúrgicas fueron efectuadas por el mismo cirujano, empezando siempre por el lado izquierdo. Tras 2 a 6 semanas se realizó la intervención quirúrgica en el lado contralateral. Se registraron los síntomas de tumefacción y dolor postoperatorios manifestados por los pacientes.

Procedimiento quirúrgico

Una vez administrada la anestesia local, se creó un colgajo mucoperiostico en el lado vestibular con descargas verticales y preservando las papilas. De este modo se podía restringir el campo quirúrgico al diente de estudio. Una vez retirado el tejido de granulación, el cálculo subgingival y las perlas de esmalte existentes, se procedió a la limpieza de la furca con instrumentos manuales, tipo Airschaler y rotatorios diamantados, tras lo que se midió y registró la morfología del defecto como se ha descrito. De acuerdo con la asignación aleatoria, se procedió a aplicar EMD o el tratamiento con membrana. En la segunda intervención quirúrgica se instauró el tratamiento alternativo.

Tabla 1. Perfil de los pacientes al inicio del estudio (n = 45). 6 pacientes fueron retirados del estudio (3 pacientes no cumplieron los criterios de inclusión antes o durante la segunda operación, 2 pacientes no dieron su consentimiento para la reoperación y 1 paciente no se presentó a las citas de revisión).

Tratamientos

Variable	LE-RM	RE-LM
Pacientes (n)	18	27
Edad en años (rango)	52,5 (33-62)	56 (28-73)
Sexo (% de mujeres)	61	37
Fumadores (≤ 20 cigarrillos/día; %)	22	18

EMD: Emdogain®; LE: EMD en lado izquierdo; LM: membrana en lado izquierdo; RE: EMD en lado derecho; RM: membrana en lado derecho.

La superficie radicular de los dientes tratados con EMD fue acondicionada con gel EDTA durante 2 minutos para eliminar la capa de barrillo dentinario y a continuación se limpió el campo quirúrgico con solución salina estéril. La aplicación de EMD en la superficie radicular libre de saliva y de sangre se realizaba empezando por el punto más profundo del defecto a nivel de furca y continuando por toda la raíz desnuda. Los defectos tratados con membrana no recibieron acondicionamiento. La membrana Resolut® se recortaba y se fijaba con una sutura de ida y vuelta. Una vez efectuada la recolocación del colgajo, realizando una incisión en el periostio de la base del colgajo cuando fue necesario, y tras el desplazamiento coronal para cubrir la membrana

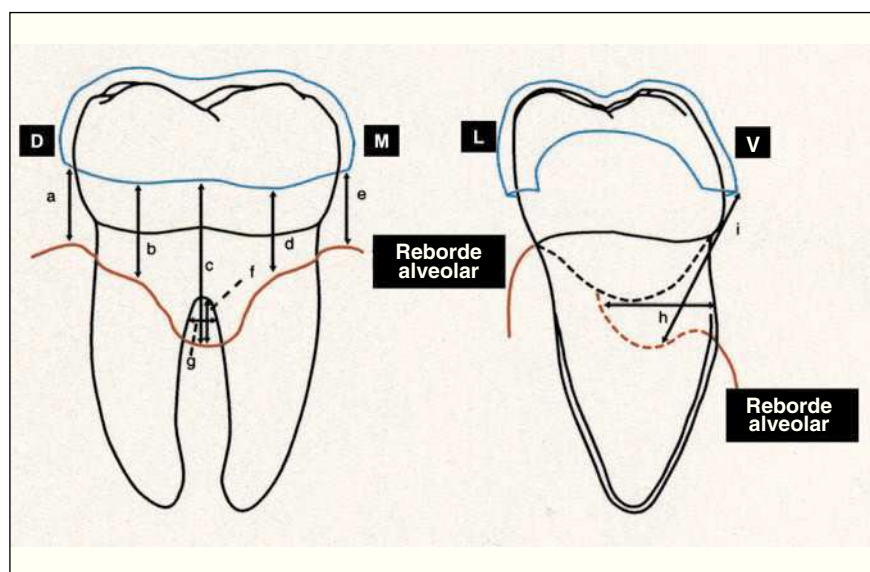


Figura 1. Mediciones intraoperatorias. Variable dependiente primaria h: profundidad horizontal del defecto, a, b, c, d, e, f, g e i: variables secundarias; D: distal; L: lingual; M: mesial; V: vestibular.

Figura 2. Distribución de los cambios en la profundidad horizontal del defecto (intraoperatoriamente vs. reoperación) por secuencia y lado. $p = 0,033$, Wilcoxon; $n = 45$ pacientes. EMD: Emdogain®.

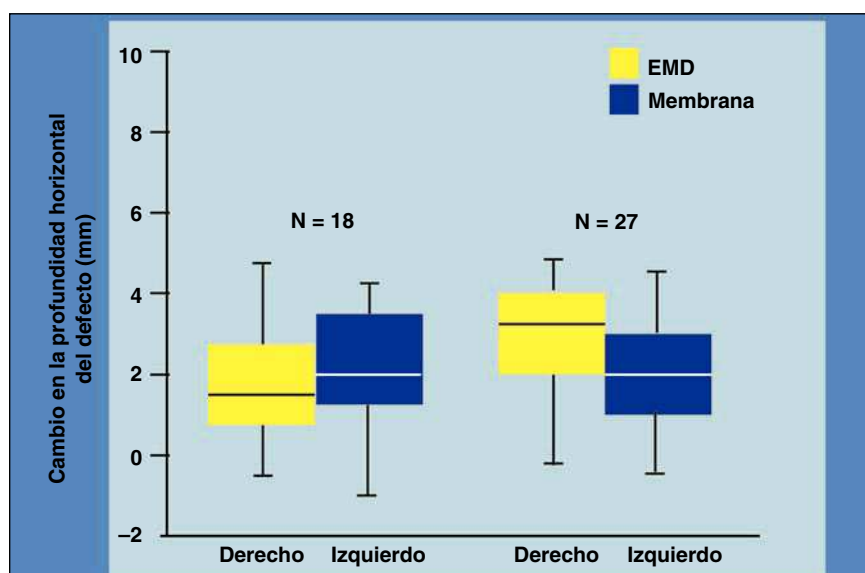
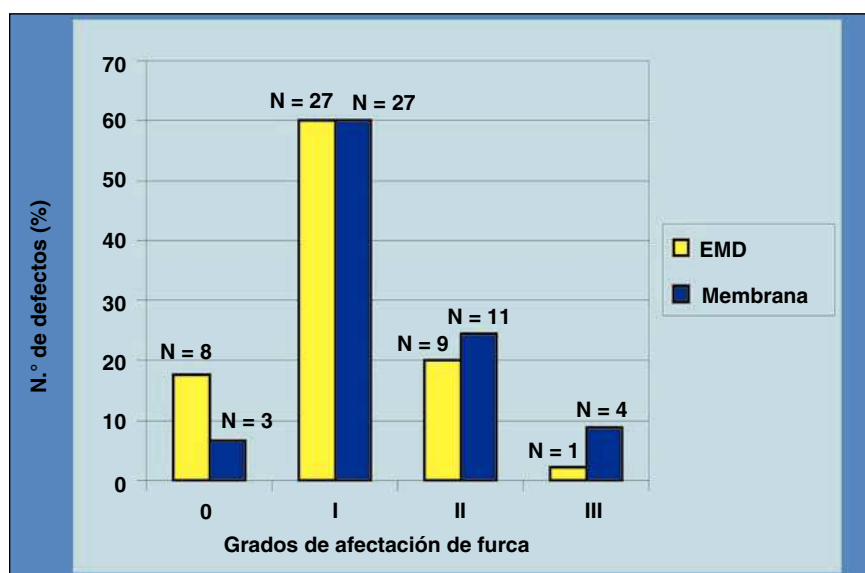


Figura 3. Distribución de los grados de afectación de furca a los 14 meses del tratamiento con Emdogain® (EMD) o con membrana ($n = 45$).



por completo, se procedió a la fijación del mismo con hilo de sutura no reabsorbible (4/0). Los puntos de sutura fueron retirados a las 2 semanas. Entre ambas operaciones transcurrió una media de 26 días.

Resultados

1. Variable dependiente primaria¹⁰

Ambos métodos de tratamiento llevaron a una mejora estadísticamente significativa de las variables definitivas primarias. En la reducción de la profundidad horizontal del defecto la mediana fue de 2,8 mm (amplitud intercuartil [IQ]: 1,5-3,5 mm) en el lado experimental, mientras que

en el lado control fue de 1,8 mm (IQ: 1,0-2,8 mm). La ventaja registrada de EMD respecto a la membrana fue de 0,75 mm (intervalo de confianza del 95% [Hodges-Lehmann] [CI]: 0,125 mm, 1,375 mm, $p = 0,033$, Wilcoxon; fig. 2). Se pudo conseguir el cierre completo del defecto a nivel de furca en 8 de los 45 dientes experimentales y en 3 de los 45 dientes control. Se produjo un cierre parcial del defecto a nivel de furca en 27 de los 45 dientes de ambos grupos, mientras que en 9 y 11 de los 45 defectos no se registró ningún cambio. Se observó un empeoramiento de la afectación de furca en una ocasión en el grupo experimental y en cuatro ocasiones en el grupo control (fig. 3).

Una semana después de haber recibido el tratamiento con EMD, el 62% de los casos presentaba una ausencia

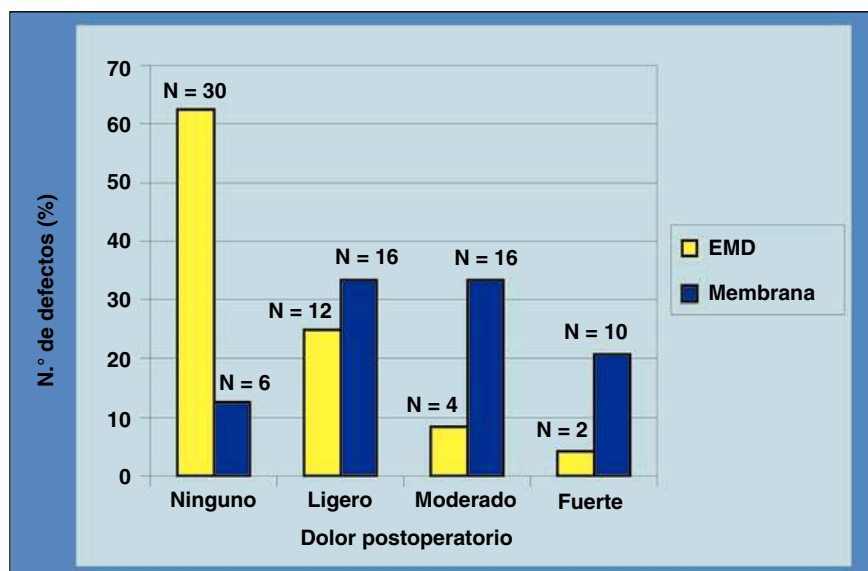


Figura 4. Dolor postoperatorio a la semana del tratamiento con Emdogain® (EMD) o con membrana (n = 48).

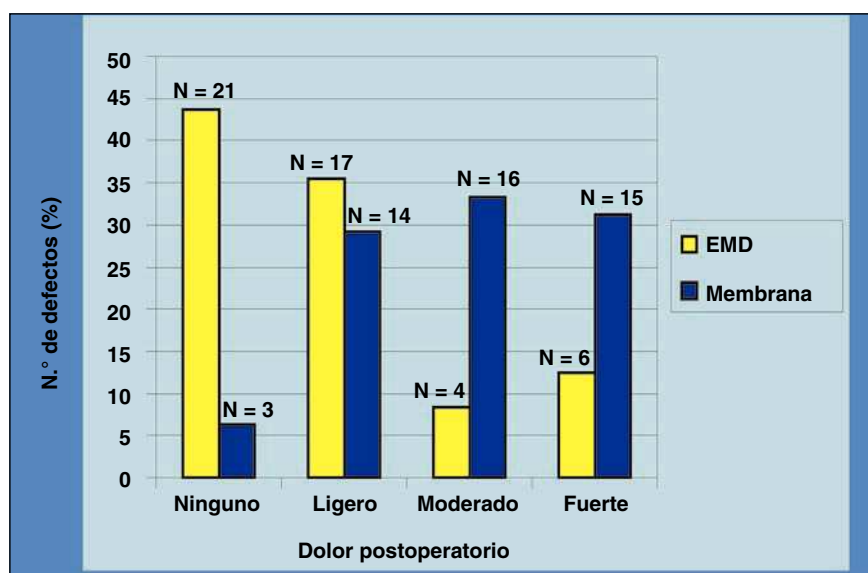


Figura 5. Tumefacción postoperatoria a la semana del tratamiento con Emdogain® (EMD) o con membrana (n = 48).

total de dolor postoperatorio y el 44% de los casos no manifestó tumefacción. En los pacientes que recibieron el tratamiento con membrana, esto fue así sólo en el 12% y en el 6% de los casos respectivamente (figs. 4 y 5). Se produjo una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia con la que se prescribieron antibióticos al grupo control (8 pacientes) en comparación con el grupo experimental (2 pacientes) ($p = 0,034$).

2. Variables secundarias¹⁷

En cuanto a las variables secundarias, en ambos métodos de tratamiento se observó una cicatrización postoperatoria similar (figs. 6 a 9). Si bien se produjo una dis-

minución continuada de la placa en ambos grupos a lo largo de 14 meses, entre el octavo y el decimocuarto mes sólo se constató además una reducción del sangrado al sondaje en el grupo experimental. Tras el tratamiento con membrana, se registró una recesión mínima, aunque estadísticamente significativa, en el centro de la furca ($p = 0,04$), mientras que con EMD no se produjeron alteraciones del nivel gingival.

Discusión

Los resultados del estudio multicéntrico presentado permiten concluir que tanto EMD como la técnica de membrana son métodos eficaces para el tratamiento de

Figuras 6a a 6f. Ejemplos clínicos.



Figura 6a. Campo quirúrgico con afectación de furca de grado II en los dientes 36 y 37 y defecto óseo con claro componente horizontal y vertical.

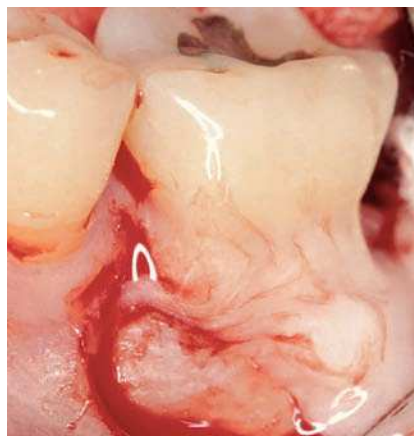


Figura 6b. Acondicionamiento de la raíz con EMD (Emdogain®).



Figura 6c. Membrana fijada mediante sutura.



Figura 6d. Evolución de la cicatrización de la lesión mostrada en la figura 6a a los 3 meses.

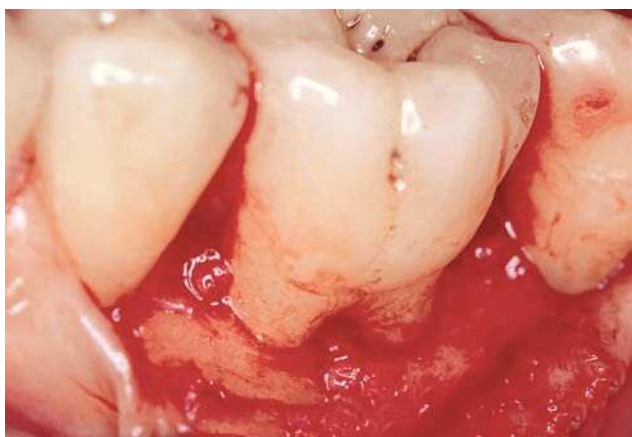


Figura 6e. Reoperación a los 14 meses con relleno del defecto.



Figura 6f. Exposición de la membrana y dehiscencia de la sutura en mesial del diente 46.

Figuras 7a a 7c. Secuencia de tratamiento con Emdogain® (EMD).

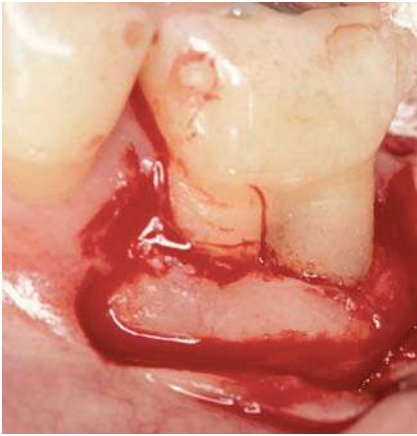


Figura 7a. Campo quirúrgico. Afectación de furca de grado II en el diente 36.

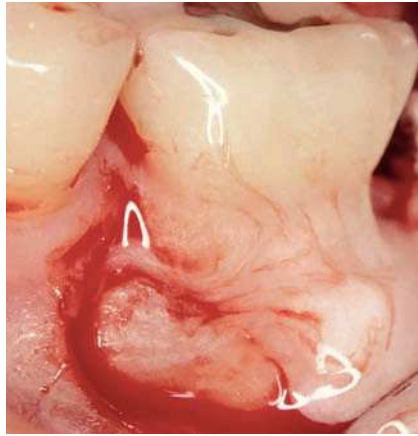


Figura 7b. Acondicionamiento de la raíz con EMD (Endogain®).



Figura 7c. Cuadro clínico a los 3 años.

Figuras 8a a 8f. Secuencia de tratamiento con Emdogain® (EMD) y reoperación.

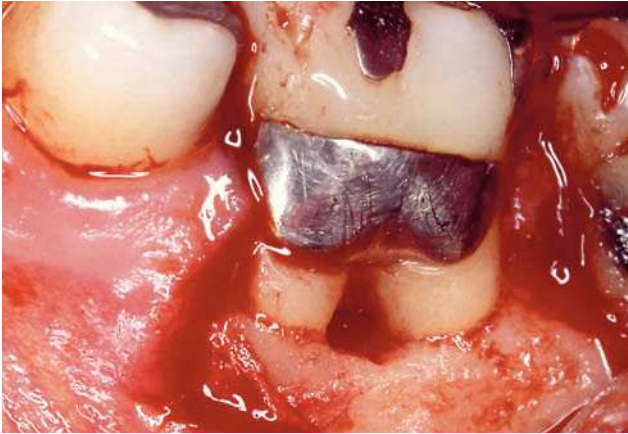


Figura 8a. Campo quirúrgico. Afectación de furca de grado II en el diente 36, defecto óseo con claro componente horizontal y vertical.



Figura 8b. Acondicionamiento de la raíz con EMD (Endogain®).

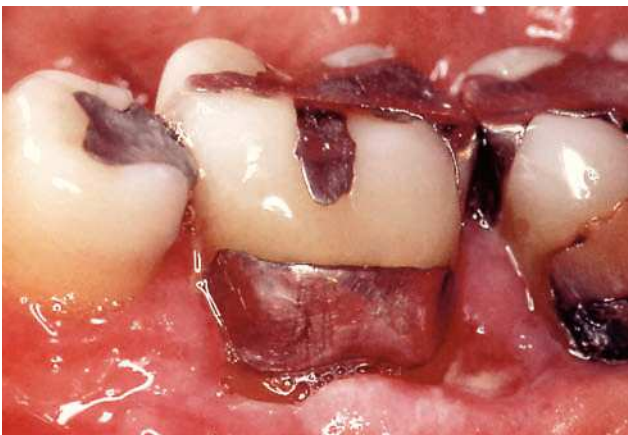


Figura 8c. Evolución de la cicatrización a las 3 semanas.



Figura 8d. Evolución de la cicatrización a los 8 meses.



Figura 8e. Reoperación a los 14 meses con relleno parcial del defecto.



Figura 8f. Cuadro clínico a los 3 años de la reoperación.



Figuras 9a y 9b. Radiografía estándar.

Figura 9a. Situación inicial con afectación de furca de grado II en el diente 36.

Figura 9b. Radiografía final a los 14 meses del tratamiento.

las afectaciones de furca de grado II vestibulares en molares inferiores. La aplicación de membranas para el tratamiento de afectaciones de furca de grado II de molares inferiores ha sido ampliamente investigada y documentada^{1,3,15,20}. Diversos estudios de revisión arrojan un relleno óseo medio de entre 0,5 mm y 2,5 mm. Así mismo, la reducción media de la profundidad horizontal del defecto se encuentra entre los 0,2 mm y los 4,5 mm. En un metaanálisis se demostró que con la técnica de membrana se conseguía reducir la profundidad horizontal del defecto 1,5 mm ($p < 0,001$) más que con la cirugía a colgajo¹⁰. Al mismo tiempo, sólo se pudo observar un relleno completo del defecto en el 10% de los casos¹². Nuestros resultados (1,8 mm de ganancia ósea horizontal, cierre completo de 3 de los 45 defectos) se encuentran dentro de los límites de los estudios publicados hasta el momento.

Con una reducción media de la profundidad horizontal del defecto de 2,8 mm, la superioridad de EMD frente a la técnica de membrana en este campo fue claramente demostrada. Se registró un cierre completo del defecto en ocho casos y un empeoramiento sólo en un caso. Es la primera vez que se puede demostrar este hecho, puesto que hasta el momento no se disponía de datos de estudios clínicos controlados sobre la eficacia de las proteínas de la matriz del esmalte en el tratamiento de lesiones a nivel de furca.

Así mismo, el método de boca partida permitió una comparación directa de los efectos secundarios de ambos tratamientos en la fase de cicatrización postoperatoria. Las diferencias observadas, como la ausencia de dolor y de edema, pequeños signos de inflamación y la mejora de la cicatrización tras la aplicación de EMD son difíciles de aclarar. Se sabe que las proteínas de la ma-

triz del esmalte permanecen en la superficie radicular tratada hasta cuatro semanas después de una intervención quirúrgica periodontal, dado que son detectables por estudios inmunohistoquímicos, de modo que pueden influenciar la fase crítica de cicatrización inicial del periodonto^{25,28}. Todavía se desconoce cuáles son los mecanismos concretos de dicha influencia. Se baraja la existencia de una estimulación fibroblástica con un incremento en la expresión de factores de crecimiento como el TGF- β 1, que estimula la fase temprana de cicatrización de la mucosa^{13,27}. Es probable que el efecto antimicrobiano de EMD contribuya también a la estimulación de la cicatrización²¹.

Conclusiones para la consulta

Una vez se ha establecido el diagnóstico de afectación de furca de grado II vestibular en molares inferiores, se debería dar preferencia a un tratamiento periodontal regenerativo con EMD, puesto que:

- La probabilidad de generar un relleno óseo completo es mayor que con la técnica de membrana
- La intervención es mucho menos compleja
- Existe una disminución predecible del número de complicaciones en la cicatrización postoperatoria del paciente

Bibliografía

1. Evans, GH, Yukna RA, Cambre KM, Gardiner DL. Clinical regeneration with guided tissue barriers. *Curr Opin Periodontol*. 1997; 4:75-81.
2. Froum SJ, Weinberg MA, Rosenberg E, Tarnow D. A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: A 12-month re-entry study. *J Periodontol*. 2001;72:25-34.
3. Garrett S. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol*. 1997;11:621-666.
4. Gestrelus S, Lyngstadaas SP, Hammerström L. Emdogain – periodontal regeneration based on biomimicry. *Clin Oral Investig*. 2000;4: 120-125.
5. Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol*. 1997;24:658-668.
6. Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*. 1997;24:669-677.
7. Heden G, Wennström J, Lindhe J. Periodontal tissue alterations following Emdogain treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol*. 1999;26:855-860.
8. Heijl L, Heden G, Svardström G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of infrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*. 1997;24:705-714.
9. Jepsen S, Eberhard J, Herrera D, Needleman I. A systemic review of guided tissue regeneration for periodontal furcation defects. What is the effect of guided tissue regeneration compared with surgical debridement in the treatment of furcation defects? *J Clin Periodontol*. 2002;29:103-116.
10. Jepsen S, Heinz B, Jepsen K et al. A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part I: Study design and results for primary outcomes. *J Periodontol*. 2004;75:1150-1160.
11. Kahldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Dyer JK, Bates RE. Evaluation of four modalities of periodontal therapy: Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *J Periodontol*. 1988;59:783-793.
12. Lindhe J, Palmer R. Group C summary. *J Clin Periodontol*. 2002;29 (Suppl 3):160-162.
13. Lyngstadaas SP, Lundberg E, Ekdahl H, Andersson C. Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*. 2001;28:181-188.
14. Machtei EE. Outcome variables in the study of periodontal regeneration. *Ann Periodontol*. 1997;2:229-239.
15. Machtei EE, Schallhorn RG. Successful regeneration of mandibular Class II furcation defects: An evidence-based treatment approach. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1995;15:146-167.
16. Mellonig J. Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: Technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1999;19:8-19.
17. Meyle J, Gonzales JR, Bödeker RH et al. A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part II: Secondary outcomes. *J Periodontol*. 2004;75:1188-1195.
18. Pihlstrom BL, McHugh RB, Oliphant TH, Ortiz-Campos C. Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 6 1/2 years following two methods of periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 1983;10:524-541.
19. Pontoriero R, Wennström J, Lindhe J. The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 1999;26:833-840.
20. Sanz M, Giovanolli JL. Focus on furcation defects: Guided tissue regeneration. *Periodontol*. 2000 2000;22:169-189.
21. Sculean A, Auschill TM, Donos N, Brex M, Arweiler NB. Effects of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) on ex vivo dental plaque vitality. *J Clin Periodontol*. 2001;28:1074-1078.
22. Sculean A, Donos N, Blaes A, Laueremann M, Reich E, Brex M. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontol Res*. 1999;34:310-322.
23. Sculean A, Donos N, Blaes A, Laueremann M, Reich E, Brex M. Comparison of enamel matrix proteins and bioresorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split-mouth study. *J Periodontol*. 1999;70:255-262.
24. Sculean A, Windisch P, Chiantella GC, Donos N, Brex M, Reich E. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 2001;28:397-403.
25. Sculean A, Windisch P, Kegelvich T, Fabi B, Lundgran E, Lyngstadaas PS. Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery. *Clin Oral Investig*. 2002;6: 183-187.
26. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2002;29:317-325.
27. Van der Pauw MT, van der Bos T, Everts V, Beertsen W. Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor beta1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J Periodontol*. 2000;71:31-43.
28. Wennström JL, Lindhe J. Some effects of enamel matrix proteins on wound healing in the dentogingival region. *J Clin Periodontol*. 2002;29:9-14.
29. Yukna RA, Mellonig JT. Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J Periodontol*. 2000 2000;71:752-759.