

Procedure chirurgiche minimamente invasive in terapia parodontale rigenerativa

Dott. Sandro Pierpaolo Cortellini, Dott. Daniele Bonaccini



Dott. Sandro Pierpaolo Cortellini. Laureato in medicina e chirurgia presso l'Università degli Studi di Firenze nel 1980, specializzato in Odontostomatologia presso l'Università degli Studi di Siena nel 1984. Visiting Professor presso il Dipartimento di Parodontologia e Protesi Fissa dell'Università di Berna e presso l'Eastmann Dental College (Londra). Fondatore dell'Accademia Toscana di Ricerca Odontostomatologica di Firenze, e di ERGOPERIO (European Research Group on Periodontology). Socio Attivo della Società Italiana di Parodontologia di cui è stato Presidente nel biennio 1999-2001. Socio Attivo e Past-President della Federazione Europea di Parodontologia. Promotore del "Progetto Diagnosi" e Coordinatore dei 5 "Progetti" SIdP. Chairman Scientifico di Europerio 6. Svolge attività clinica limitata alla Parodontologia nel suo studio privato a Firenze e intensa attività di ricerca clinica in parodontologia dal 1982, con particolare enfasi nei campi della diagnostica, della rigenerazione parodontale e dell'estetica. È Autore di oltre 100 pubblicazioni scientifiche originali su riviste nazionali ed internazionali e relatore nei principali convegni di Parodontologia in Italia ed all'estero. Svolge intensa attività didattica dal 1988.

Dott. Daniele Bonaccini. Laureato con lode presso l'Università degli studi di Firenze nel 2008. Ha collaborato con il prof. Pini Prato nel reparto di Parodontologia dell'Università degli studi di Firenze dal 2009 al 2011.

2009: corso teorico-pratico di Endodonzia Clinica del dott. Aniello Mollo.

2011-2012: corso formativo teorico-pratico di Parodontologia del dott. Cortellini e prof. Tonetti.

2012: corso formativo teorico-pratico sui restauri anteriori e posteriori in composito del dott. Spreafico.

2013: corso formativo teorico-pratico di base in chirurgia orale dei dott. Barone, Clauser e Baleani. Socio ordinario della Società Italiana di Parodontologia e dell'Accademia Italiana di Endodonzia.

Dal 2010 collabora nello studio del dott. Cortellini, dove si occupa prevalentemente di ricerca e clinica nel campo della parodontologia, della conservativa e dell'endodonzia. È coautore di alcune pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali.



Introduzione

Nell'ultimo decennio il crescente interesse verso una chirurgia meno invasiva nei confronti del paziente ha portato i ricercatori a focalizzare la loro attenzione su procedure minimamente invasive. Le procedure chirurgiche in odontoiatria hanno subito di recente radicali cambiamenti per ridurre l'invasività ed allo stesso tempo sono stati sviluppati nuovi strumenti e nuovi materiali che hanno portato ad una sostanziale evoluzione dell'armamentario chirurgico (Cortellini 2012). Il campo della chirurgia parodontale si è arricchito di questo peculiare e innovativo approccio piuttosto recentemente. Harrel e Rees (1995) proposero la "Minimally Invasive Surgery" (MIS) con lo scopo di ridurre le dimensioni delle ferite chirurgiche e manipolare delicatamente i tessuti molli e duri (Harrel and Nunn 2001, Harrel et al 2005). Cortellini e Tonetti (2007a) con la pubblicazione della "Minimally Invasive Surgical Technique" (MIST) hanno cercato di migliorare la stabilità del coagulo e la chiusura primaria della ferita chirurgica a protezione del coagulo, aspetti ulteriormente evoluti con la "Modified Minimally Invasive Surgical Technique" (M-MIST, Cortellini & Tonetti 2009). "Chirurgia minimamente invasiva" è un termine che descrive l'uso di tecniche chirurgiche delicate e precise che sono veramente applicabili solo con l'uso di mezzi ingrandenti come lenti prismatiche e microscopi operatori e strumenti e materiali di dimensioni adatte alla microchirurgia. Cortellini & Tonetti (2001, 2005) hanno proposto l'uso del microscopio operatorio in chirurgia parodontale rigenerativa, riportando un'aumentata capacità di manipolazione dei tessuti molli con il conseguente miglioramento del potenziale di chiusura primaria della ferita chirurgica da una media del 70% dei casi ottenuta con chirurgia standard ad un'eccellente 92% ottenuta con microchirurgia. Altri autori hanno confermato l'utilità del microscopio operatorio in differenti campi della chirurgia parodontale, dalla chirurgia a lembo alla chirurgia mucogengivale (Wachtel et al 2003, Francetti et al 2005, Burkhardt and Lang 2005, Zuhr et al 2007, Fickl et al 2009, Cortellini et al 2011, 2012).

Tecniche Chirurgiche Minimamente Invasive

Le proposte di metodiche minimamente invasive in chirurgia rigenerativa parodontale possono essere suddivise in due gruppi: metodiche con sollevamento della papilla interdentale e del lembo palatino oltre a quello vestibolare e metodiche in cui solo il lembo vestibolare viene sollevato, mentre la papilla e il lembo linguale non vengono incisi.

Cortellini & Tonetti (2007a,b) hanno proposto una tecnica chirurgica minimamente invasiva (MIST) in combinazione con derivati della matrice dello smalto (EMD) per trattare difetti intraossei isolati (Fig 01). Nella tecnica MIST la papilla interdentale associata al difetto viene incisa con due approcci differenti a seconda delle dimensioni dello spazio interdentale.

Negli spazi stretti viene utilizzata una incisione diagonale tracciata il più vicino possibile al colle della papilla, secondo i principi del lembo a preservazione della papilla semplificato (SPPF, Cortellini et al 1999); negli spazi larghi viene tracciata una incisione orizzontale sul lato buccale della papilla, secondo la tecnica di preservazione della papilla modificata (MPPT, Cortellini et al 1995a,b). Le incisioni intrasulculari buccali e linguali, limitate ai denti prossimali al difetto, consentono di sollevare lembi buccali e linguali a tutto spessore di minima estensione mesio-distale e corono-apicale, in modo da esporre la cresta ossea residua.

La levigatura radicolare viene effettuata con mini curette e strumenti sonici/ultrasonici. L'applicazione di EDTA per 2 minuti sulla superficie radicolare asciutta è seguita dall'applicazione di EMD sulla superficie radicolare accuratamente lavata e asciugata con un getto d'aria. La tecnica di sutura si basa sull'uso di una singola sutura a materasso interno modificato (Gore 6-0) per chiudere la papilla interdentale. Possono essere aggiunte suture a cerchio (monofilamenti 7-0) per migliorare la chiusura primaria, quando il caso lo necessiti.



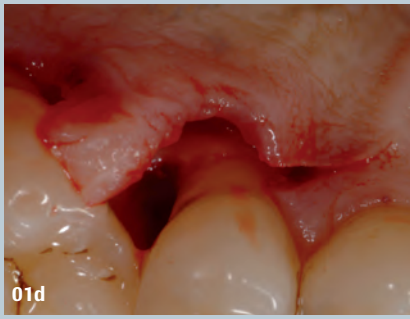
Il secondo premolare superiore destro presenta un sondaggio distale di 9 mm



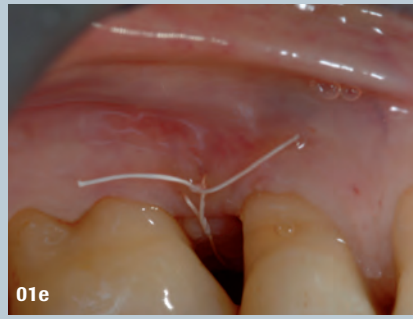
La radiografia mostra il difetto infraosseo di 6 mm con ampiezza di 40°



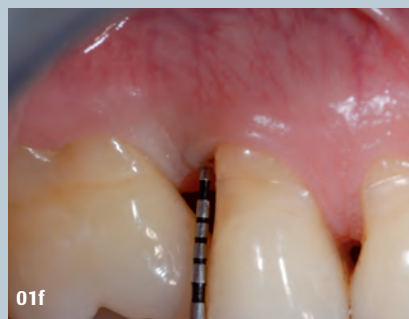
L'accesso al difetto è stato ottenuto con una metodica MIST



01d
La papilla interdentale è stata sollevata con il lembo palatino. Una piccola incisione verticale è stata tracciata per migliorare la riflessione del lembo palatino



01e
La ferita è stata suturata con un materasso interno modificato dopo applicazione di amelogenine



01f
A 1 anno, il sito trattato presenta 3 mm di sondaggio



01g
La radiografia a 1 anno mostra la completa risoluzione della componente infraossea del difetto

Cortellini et al (2008) hanno proposto l'applicazione del MIST anche per trattare difetti intraossei multipli su denti adiacenti. La tecnica prevede un'estensione mesio-distale del lembo per coinvolgere tutti i denti a cui sono associati i difetti ossei. Il lembo, anche se più esteso in senso mesio-distale rispetto alla tecnica descritta precedentemente, viene scollato a tutto spessore per una estensione corono-apicale minima, secondo i principi descritti prima. Per il resto la procedura rimane identica a quanto descritto sopra.

Più recentemente, Cortellini & Tonetti (2009) hanno proposto una tecnica minimamente invasiva modificata (M-MIST, Fig. 2). L'approccio chirurgico consiste nella creazione di un piccolo accesso interdentale solo vestibolare. Il piccolo lembo buccale, di forma triangolare, viene sollevato per esporre la cresta ossea buccale residua. La papilla interdentale non viene incisa e il lembo palatino non viene sollevato. I tessuti molli contenuti all'interno del difetto (tessuto di granulazione) vengono separati dal tessuto connettivo sopracrestale papillare con una micro-lama e rimossi con mini curette. Successivamente, la superficie radicolare viene accuratamente strumentata con mini curette e strumenti sonici/ultrasonici evitando di traumatizzare le fibre sopracrestali della papilla associata al difetto. Tutte le procedure descritte vengono effettuate attraverso la piccola "finestra chirurgica" vestibolare e richiedono l'uso di ingrandimenti e di ottima illuminazione del campo. Il microscopio operatorio gioca un ruolo fondamentale in queste procedure raffinate. La chiusura primaria della ferita chirurgica si effettua con una sutura a materasso interno modificato. Si possono aggiungere suture a cerchio per migliorare la chiusura primaria, quando il caso lo necessita. La tecnica M-MIST non può essere applicata a tutti i difetti parodontali (Cortellini & Tonetti 2009). I suoi limiti sono rappresentati dall'accesso alla superficie radicolare, per esempio nei casi in

cui ci sia una estensione palatina profonda del difetto, non raggiungibile con gli strumenti attraverso la finestra vestibolare. In questi casi gli autori suggeriscono di sollevare la papilla interdentale ed eseguire una tecnica MIST.

Implicazioni tecniche

Gli studi citati in precedenza propongono due differenti approcci minimamente invasivi per difetti intraossei. La MIST (Cortellini e Tonetti 2007a,b) prevede il sollevamento delle papille interdentali per ottenere un accesso diretto buccale e linguale al difetto intraosseo, mentre la M-MIST (Cortellini e Tonetti 2009) propone un approccio in cui l'accesso al difetto è ottenuto attraverso lo scollamento di un piccolo lembo buccale, senza incidere la papilla interdentale. Il problema principale che si incontra nell'eseguire una tecnica minimamente invasiva è il problema della visibilità e della gestione del campo chirurgico.

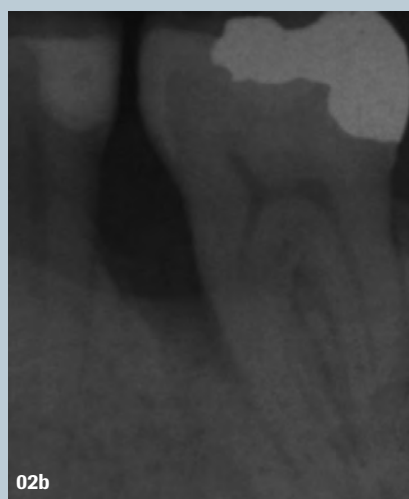
Il problema, ovviamente, è ancora più rilevante nella tecnica M-MIST, ma può essere risolto adottando strumenti in grado di fornire elevati fattori di ingrandimento e una illuminazione diretta del campo inquadrato.

Queste procedure minimamente invasive trovano nel microscopio operatorio un supporto ideale, per la possibilità di ottimizzare l'ingrandimento a seconda delle necessità chirurgiche e per la presenza di una illuminazione coassiale alla lente, in grado di illuminare perfettamente il campo inquadrato (Fig. 3).

È indispensabile anche implementare il tray chirurgico con l'adozione di strumenti e materiali da microchirurgia, quali piccoli scollatori periostali e pinzette microchirurgiche, micro-lame, mini-curette, forbici e porta-aggi da microchirurgia. Anche le suture devono essere adeguate: è importante utilizzare monofilamenti.



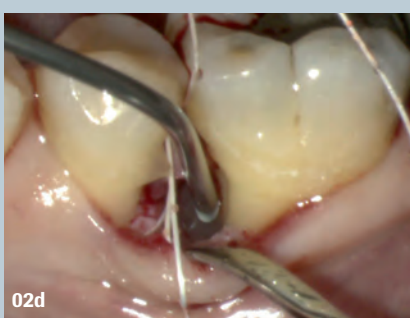
02a
Il primo molare inferiore sinistro presenta un sondaggio mesiale di 8 mm



02b
La radiografia mostra la componente infraossea profonda



02c
Il difetto è stato trattato con una metodica M-MIST. Il piccolo lembo triangolare vestibolare permette la detersione e la levigatura del difetto e della radice. Si noti la papilla interdentale integra



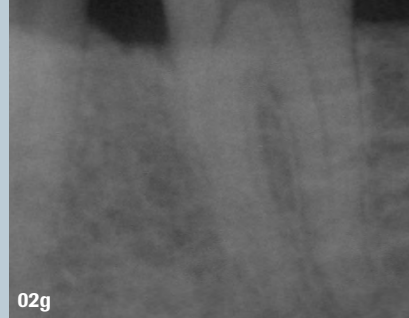
02d
Il difetto è stato trattato con amelogenine



02e
La ferita chirurgica è stata suturata con un materasso interno modificato



02f
A 1 anno, il sito trattato presenta un sondaggio di 3mm e nessun incremento della recessione



02g
La radiografia a 1 anno mostra la completa risoluzione della componente infraossea del difetto

Studi Clinici Controllati

La tecnica MIST proposta da Cortellini e Tonetti (2007a) è stata testata in uno studio controllato da Ribeiro et al (2011a). Gli autori hanno valutato la metodica nel trattamento di 30 difetti intraossei in 30 pazienti. I difetti sono stati trattati con tecnica MIST + EMD o con MIST da sola. Gli autori riportano una significativa riduzione della profondità di sondaggio e un significativo guadagno di attacco clinico con minima recessione gengivale a 3 e 6 mesi in entrambi i gruppi. Le differenze tra i due gruppi non sono significative. Gli autori concludono che l'utilizzo di EMD non migliora i risultati clinici del MIST da solo nel trattamento dei difetti intraossei.

Cortellini & Tonetti (2011) hanno condotto uno studio clinico randomizzato per testare l'efficacia della "tecnica chirurgica minimamente invasiva modificata" (M-MIST) su 45 difetti intraossei profondi. I difetti sono stati assegnati in modo randomizzato a 3 gruppi sperimentali: 15 sono stati trattati con M-MIST da sola, 15 con M-MIST+EMD, e 15 con M-MIST+EMD+BioOss. Tutti i tre gruppi hanno ottenuto miglioramenti clinici rilevanti in termini di riduzione della profondità di sondaggio e di guadagno di attacco clinico. La comparazione fra i tre gruppi non ha mostrato differenze statisticamente significative in nessuno dei parametri clinici esaminati. In particolare, il guadagno di attacco clinico nel gruppo M-MIST è stato di $4,1 \pm 1,4$ mm, nel gruppo M-MIST+EMD $4,1 \pm 1,2$ mm e nel gruppo M-MIST+EMD+BioOss $3,7 \pm 1,3$ mm. La percentuale di riempimento della componente intraossea, misurata radiologicamente, era del $77 \pm 19\%$ nel gruppo M-MIST, $71 \pm 18\%$ nel gruppo M-MIST+EMD e $78 \pm 27\%$ nel gruppo M-MIST+EMD+BioOss. Gli autori hanno concluso che la tecnica M-MIST è efficace nel trattamento dei difetti intraossei con o senza l'uso aggiuntivo di materiali rigenerativi.

Uno studio indipendente (Trombelli et al 2010) su 24 pazienti ha riportato risultati simili con il "single flap approach" (SLA). Questo studio ha valutato l'effetto aggiuntivo dell'uso di un biomateriale a base di idrossiapatite (HA) protetto da una membrana in collagene riassorbibile (GTR) per il trattamento di difetti intraossei parodontali, comparata alla tecnica SFA da sola. Gli Autori non hanno riscontrato differenze statisticamente significative in termini di guadagno di attacco clinico ($4,7 \pm 2,5$ contro $4,4 \pm 1,5$ mm), riduzione della profondità di sondaggio ($5,3 \pm 2,4$ contro $5,3 \pm 1,5$ mm) e aumento della recessione gengivale ($0,4 \pm 1,4$ contro $0,8 \pm 0,8$ mm) tra i gruppi SFA+HA/GTR e SFA da solo. Gli autori hanno concluso che la tecnica SFA con o senza HA/GTR sembra essere un ottimo approccio minimamente invasivo per il trattamento dei difetti intraossei parodontali profondi.

Mischra et al (2013) hanno recentemente comparato la M-MIST da sola con la M-MIST e l'uso aggiuntivo di fattori di crescita (rhPDGF-BB) in uno studio randomizzato su 24 pazienti. Gli Autori riportano un guadagno di attacco clinico di $3 \pm 0,89$ mm nel gruppo test e di $2,64 \pm 0,67$ mm nel gruppo controllo. Le differenze fra i due gruppi non sono statisticamente significative. Gli Autori concludono che l'uso di un fattore di crescita non migliora le prestazioni cliniche della metodica minimamente invasiva modificata (M-MIST).

È interessante notare che gli studi clinici randomizzati eseguiti utilizzando procedure chirurgiche minimamente invasive (con o senza elevazione della papilla) non hanno riportato differenze in termini di risultati clinici tra il gruppo controllo e il gruppo test in cui vari materiali rigenerativi sono stati utilizzati congiuntamente alle metodiche minimamente invasive. Questi risultati aprono una serie di ipotesi sul potenziale intrinseco di guarigione della ferita chirurgica e sul potenziale rigenerativo dei tessuti parodontali profondi quando si ottimizzano le condizioni cliniche con metodiche chirurgiche adeguate. In altre parole, i risultati di questi studi hanno dimostrato la possibilità di ottenere, con lembi minimamente invasivi, risultati clinici comparabili a quelli che si possono ottenere aggiungendo materiali rigenerativi. Queste nuove tecniche chirurgiche, infatti, migliorano la stabilità del coagulo e della ferita ottimizzandone la guarigione. In particolare, il design del lembo nella tecnica M-MIST aumenta enormemente la stabilità del coagulo ed anche la capacità di garantire spazio per la rigenerazione: i tessuti molli della papilla interdentale, infatti, non vengono incisi e rimangono attaccati alla superficie radicolare del dente di cresta, formando un "tetto" stabile al di sopra del difetto osseo. Lo spazio sottostante viene riempito dal coagulo e la papilla preservata previene il collasso dei tessuti molli mantenendo lo spazio per la rigenerazione. Inoltre, lo scollamento minimale del lembo minimizza i danni al sistema vascolare papillare favorendo il processo di guarigione della ferita chirurgica.



Il microscopio operatorio

Periodo post – operatorio ed effetti collaterali

Lo sviluppo della chirurgia minimamente invasiva ha fortemente ridotto la quantità di complicazioni ed effetti collaterali nel periodo post-operatorio. Il problema più importante nell'immediato post operatorio è rappresentato dalla chiusura primaria della ferita chirurgica. Nella chirurgia rigenerativa non minimamente invasiva, Cortellini e Tonetti (2000) riportano percentuali di chiusura primaria del lembo mantenuta nel 70% dei casi. In altre parole, nel 30% dei casi è stato osservato un fallimento della ferita chirurgica, accompagnato da una riduzione del potenziale rigenerativo del sito trattato. Applicando la MIST, la chiusura primaria del lembo, ottenuta nel 100% dei casi, è stata mantenuta nel 95% dei casi a 1 settimana nel trattamento di difetti singoli (Cortellini and Tonetti 2007a,b) e nel 100% dei casi nel trattamento di difetti multipli (Cortellini et al 2008). Complicanze post-operatorie, quali edema ed ipersensibilità radicolare sono state rilevate in pochi casi (Cortellini and Tonetti 2007a,b, Cortellini et al 2008). Con la tecnica M-MIST (Cortellini & Tonetti 2009) la chiusura primaria del lembo è stata ottenuta e mantenuta nel 100% dei casi. In un secondo studio controllato (Cortellini & Tonetti 2011) un sito trattato con M-MIST+EMD+BioOss ha presentato una lieve discontinuità della ferita chirurgica interdentale a 1 settimana. In nessuno dei siti trattati si è verificato edema, ematoma o suppurazione (Cortellini & Tonetti 2009, 2011).

Morbilità chirurgica e post-chirurgica del paziente

L'impatto delle procedure chirurgiche minimamente invasive sul paziente si è rivelato estremamente mite. In uno studio clinico, nessuno dei pazienti trattati con MIST e EMD (Cortellini & Tonetti 2007b) ha riferito dolore intraoperatorio o fastidio e il 70% non ha avuto alcun dolore post-operatorio. Nei pazienti che hanno denunciato dolore, questo scompariva in 26 ± 17 ore, in media. Il consumo domiciliare di analgesici era di 1 ± 2 compresse di ipobrufen da 600mg per paziente, in media. Ventitre pazienti non hanno assunto compresse di antidolorifico.

In un secondo studio clinico con MIST e EMD (Cortellini et al 2008) 14 pazienti non hanno riportato alcun dolore post-operatorio, mentre sei hanno riferito un dolore molto lieve. In questi pazienti, il dolore è sparito dopo 21 ± 5 ore, in media. Il consumo domiciliare di antidolorifici era di $0,9 \pm 1,0$ compresse per paziente. Nove pazienti non hanno utilizzato alcun analgesico.

Nello studio clinico in cui i difetti sono stati trattati con M-MIST e EMD (Cortellini & Tonetti 2009) nessuno dei pazienti ha riportato dolore intraoperatorio o postoperatorio significativo. Tre pazienti hanno riportato fastidio molto lieve nei primi 2 giorni dopo la chirurgia. Quattordici su quindici hanno descritto la prima settimana di postoperatorio esente da effetti collaterali significativi.

Nello studio controllato in cui i difetti sono stati trattati con M-MIST da sola o in combinazione con EMD o EMD+BioOss (Cortellini & Tonetti 2011) nessuno dei pazienti ha riportato dolore intra o post-chirurgico. Hanno riferito un lieve fastidio tre pazienti del gruppo M-MIST, due pazienti del gruppo M-MIST+EMD e quattro pazienti del gruppo M-MIST+EMD+BMDX. Pochi pazienti hanno assunto antidolorifici: tre pazienti del gruppo controllo (numero medio di compresse 0.4 ± 0.7 , massimo 2), quattro pazienti del gruppo EMD (media 0.3 ± 0.6 , massimo 2), e quattro pazienti del gruppo EMD+BioOss (media 0.5 ± 1 , massimo 3).

Conclusioni

La chirurgia minimamente invasiva può essere considerata una importante realtà nel campo della rigenerazione parodontale. Gli studi clinici randomizzati hanno mostrato il suo elevato potenziale clinico e la sua efficacia nel trattamento dei difetti intraossei. L'efficacia clinica è associata ad una morbilità molto limitata per il paziente durante la chirurgia e nel periodo post-chirurgico. Le procedure di chirurgia minimamente invasiva, tuttavia, sono procedure che richiedono un training specifico e l'adozione di strumenti e materiali idonei alla loro applicazione.

Bibliografia

1. Burkhardt R, Lang N.P.; *Coverage of localized gingival recessions: comparison of micro- and macrosurgical techniques*; J Clin Periodontol. 2005 Mar;32(3):287-93.
2. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M.; *The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regenerative procedures*; J Periodontol 1995a; 66: 261-266.
3. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M.; *Periodontal regeneration of human intrabony defects with titanium reinforced membranes. A controlled clinical trial*; J Periodontol 1995b; 66: 797-803.
4. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M.; *The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures*; Int J Periodontics Rest Dent 1999; 19: 589-599.
5. Cortellini P, Tonetti M.S.; *Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration (GTR)*; Periodontology 2000. 2000; 22: 104-132.
6. Cortellini P, Tonetti M.S.; *Microsurgical approach to periodontal regeneration. Initial evaluation in a case cohort*; J Periodontol 2001; 72: 559-569.
7. Cortellini P, Tonetti M.S.; *Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: scientific evidence and clinical experience*; J Periodontol 2005; 76: 341-50.
8. Cortellini P, Tonetti M.S.; *A Minimally Invasive Surgical Technique (MIST) with Enamel Matrix Derivate in the Regenerative Treatment of intrabony defects: a novel approach to limit morbidity*; J Clin Periodontol 2007a; 34: 87-93
9. Cortellini P, Tonetti M.S.; *Minimally Invasive Surgical Technique (M.I.S.T.) and Enamel Matrix Derivative (EMD) in Intrabony Defects. (I) Clinical Outcomes and Intra-operative and Post-operative Morbidity*; J Clin Periodontol 2007b; 34: 1082-1088.
10. Cortellini P, Nieri M, Pini-Prato G.P, Tonetti M.S.; *Single minimally invasive surgical technique (MIST) with enamel matrix derivative (EMD) to treat multiple adjacent intrabony defects. Clinical outcomes and patient morbidity*; J Clin Periodontol 2008; 35: 605-613.
11. Cortellini P, Tonetti M.S.; *Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects*; J Clin Periodontol 2009; 36: 157-163.
12. Cortellini P, Tonetti M.S.; *Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized- controlled trial in intra-bony defects*; J Clin Periodontol 2011; 38: 365-373.
13. Cortellini P, Stalpers G, Mollo A, Tonetti M.S.; *Periodontal regeneration versus extraction and prosthetic replacement of teeth severely compromised by attachment loss to the apex: 5-year results of an ongoing randomized clinical trial*; J Clin Periodontol 2011; 38: 915-924.
14. Cortellini P, Tonetti M.S., Pini-Prato G.; *The Partly Epithelialized Free Gingival Graft (PE-FGG) at Lower Incisors. A Pilot Study with Implications for Alignment of the Muco-gingival Junction*; J Clin Periodontol 2012; 39:674-680.
15. Cortellini P.; *Minimally invasive surgical techniques in periodontal regeneration*; J Evid Based Dent Pract. 2012;12:89-100.
16. Fickl S, Thalmair T, Kebschull M., Böhm S, Wachtel H.; *Microsurgical access flap in conjunction with enamel matrix derivative for the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial*; J Clin Periodontol. 2009;36:784-90.
17. Francetti L, Del Fabbro M., Calace S, Testori T, Weinstein R.L.; *Microsurgical treatment of gingival recession: a controlled clinical study*; Int J Periodontics Restorative Dent 2005; 25:181-8.
18. Harrel S.K., Rees T.D.; *Granulation tissue removal in routine and minimally invasive surgical procedures*; Compendium of Continuing Education Dentistry. 1995; 16: 960-967.
19. Harrel T.K., Nunn M.E.; *Longitudinal comparison of the periodontal status of patients with moderate to severe periodontal disease receiving no treatment, non-surgical treatment, and surgical treatment utilizing individual sites for analysis*; J Periodontol 2001; 72: 1509-1519.
20. Harrel S.K., Wilson Jr T.G., Nunn M.E.; *Prospective assessment of the use of enamel matrix proteins with minimally invasive surgery*; J Periodontol 2005; 76: 380-384.
21. Mishra A., Avula H., Pathakota K.R., Avula J.; *Efficacy of modified minimally invasive surgical technique in the treatment of human intrabony defects with or without use of rhPDGF-BB gel - a randomized controlled trial*; J Clin Periodontol 2013; 40: 172-179.
22. Ribeiro F.V., Casarin R.C., Palma M.A., Júnior F.H., Sallum E.A., Casati M.Z.; *The role of enamel matrix derivative protein in minimally invasive surgery in treating intrabony defects in single rooted teeth: a randomized clinical trial*; J Periodontol. 2011a; 82:522-532.
23. Trombelli L, Simonelli A, Pramstraller M, Wikesjö U.M.E. Farina R.; *Single Flap Approach With and Without Guided Tissue Regeneration and a Hydroxyapatite Biomaterial in the Management of Intraosseous Periodontal Defects*; J Periodontol. 2010; 81: 1256-1263
24. Wachtel H, Schenk G, Böhm S, Weng D, Zühr O., Hurzeler M.B.; *Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study*; J Clin Periodontol 2003; 30: 496-504.
25. Zühr O., Fickl S, Wachtel H., Bolz W., Hurzeler M.B.; *Covering of gingival recessions with a modified microsurgical tunnel technique: case report*; Int J Periodontics Restorative Dent. 2007 Oct;27(5):457-63.