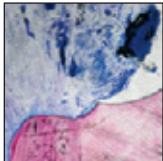


## Klinische und histologische Auswertung von Calciumphosphat-Knochenzement in humanen interproximalen knöchernen Defekten: Ein Bericht über vier Patienten



James T. Mellonig, DDS, MS\*  
Pilar Valderrama, DDS, MS\*\*  
David L. Cochran, DDS, PhD\*\*\*

*In dieser Studie wurden die klinischen und histologischen Ergebnisse der Behandlung von humanen parodontalen intraossären Defekten mit einem Calciumphosphat-Knochenzement untersucht. Vier Patienten mit chronischer fortgeschrittener Parodontitis, für die eine Behandlung mit einer Totalrestauration vorgesehen war, nahmen an dieser Studie teil. Der Zement wurde bei jedem Probanden in einen Defekt mit einer präoperativen Sondierungstiefe von mindestens 7 mm und einem röntgenologischen knöchernen Defekt von 4 mm oder mehr inseriert. Die Patienten kamen alle zwei Wochen zum parodontologischen Follow-up. Nach sechs Monaten wurden die klinischen Messungen wiederholt und der Zahn wurde für die histologische Untersuchung en bloc extrahiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die Sondierungstiefe in allen Defekten reduziert war. Bei drei der vier Defekte wurde eine Zunahme des klinischen Attachmentlevels festgestellt. Allerdings zeigte keiner der Bereiche eine parodontale Regeneration. Es gab keine Knochenneubildung. Neuer Zement und neues Bindegewebe waren auf 0,2 mm oder weniger beschränkt. Es wurden größere Ablagerungen von Knochenzement festgestellt, die sich im Bindegewebe verkapselt hatten. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2010;30:117–123.)*

\* Professor, Periodontics Department, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA.

\*\* Forscher, Periodontics Department, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA.

\*\*\* Professor und Vorsitzender, Periodontics Department, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA.

Korrespondenz an: Dr. James T. Mellonig, Periodontics Department, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, Texas 78229-3900, USA; E-Mail: mellonig@uthsca.edu

Mit einem Knochenersatztransplantat für die Behandlung von knöchernen Defekten, die durch eine Parodontalerkrankung entstanden sind, soll die Regeneration von neuem Knochen, Zement und parodontalem Ligament erreicht werden. Alloplaste sind dafür gut geeignet, da sie in unbegrenzter Menge zur Verfügung stehen und kein Infektionsrisiko darstellen. Außerdem gibt es keinen Spenderbereich und damit keine zusätzliche Morbidität. Bis heute konnte aber kein alloplastisches Material eine parodontale Regeneration bewirken<sup>1–8</sup>.

Es wurde ein neues Alloplast (Norian Periodontal Dental Cement (PDC), Shofu) entwickelt, ein injizierbarer, formbarer und rasch härtender Calciumphosphat-Knochenzement für die Verwendung im Parodontalbereich<sup>9–11</sup>. Dieser Zement besteht aus zwei unterschiedlichen Calciumphosphaten sowie aus Calciumkarbonat und Natriumphosphat. Sie werden zum Zeitpunkt des Eingriffs vermischt und bilden eine Paste, die injiziert oder manuell aufgetragen werden kann. Nach dem Anrühren kann die Paste fünf Minuten lang verarbeitet und nach Wunsch geformt werden. Nach 10 Minuten härtet sie isothermisch zu einem Produkt aus, das chemisch neutral und nicht toxisch ist. PDC härtet zu einem kohlenstoffhaltigen Apatit aus, das ähnlich ist wie Hydroxylapatit, mit der

Ausnahme, dass eine Hydroxylgruppe durch ein Karbonat ersetzt ist<sup>12</sup>. In orthopädischen und Materialstudien wurde gezeigt, dass PDC in situ biokompatibel ist<sup>9-13</sup>. Eine Tierstudie ergab, dass PDC bei der Behandlung von Parodontaldefekten als Gerüst für die Knochenbildung dienen kann<sup>14</sup>. PDC wurde bei Patienten, bei denen ein kiefer- und gesichtschirurgischer Eingriff vorgenommen wurde, klinisch untersucht. Es erwies sich als geeigneter Knochenersatz<sup>12, 15-18</sup>. Da die Regeneration nur durch eine histologische Analyse nachgewiesen werden kann, bestand das Ziel dieser Studie darin, die klinischen und histologischen Ergebnisse dieses neuartigen injizierbaren Calciumphosphat-Knochenzements bei der Behandlung von humanen interproximalen knöchernen Defekten zu untersuchen.

### Material und Methode

Vier Patienten mit starker chronischer Parodontitis und einer hoffnungslosen Parodontalprognose nahmen an dieser Studie teil. An allen Zähnen wurde eine Sondierungstiefe von mindestens 7 mm und ein röntgenologisch nachweisbarer vertikaler Knochenverlust von mehr als 4,0 mm gemessen. Alle Patienten wurden gründlich informiert und unterzeichneten ein Einwilligungsförmular, das von der Ethik-Kommission des University of Texas Health Science Center in San Antonio genehmigt worden war. Die Vor- und Nachteile der Teilnahme an der Studie wurden noch einmal mit jedem Patienten besprochen.

Bei jedem Patienten wurde ein Bereich für die Behandlung ausgewählt. Vor dem Eingriff erhielten die Patienten Anweisungen zur Mundhygiene, aber keine Kürettage oder okklusale Anpassung. Am Tag des Eingriffs (Ausgangssituation) wurden die Sondierungstiefe, die gingivale

Rezession und der klinische Attachmentlevel mit einer UNC-15-Parodontalsonde (15 mm) (Hu-Friedy) gemessen. Es wurden sulkuläre Inzisionen geführt und mindestens einen bis drei Zähne mesial sowie distal zum behandelten Zahn erweitert, um den Einblick in den Defekt zu sichern und eine leichte Handhabung und Insertion des Testmaterials zu ermöglichen. Es wurden bukkale und linguale Mukoperiostlappen gelöst. Vor der Zahnsteinentfernung und Wurzelglättung wurde am apikalen Rand des Zahnsteins eine Kerbe angebracht<sup>19</sup>. Sie diente als histologische Kennzeichnung und stellte eine kontaminierte Wurzeloberfläche dar, anhand derer die parodontale Regeneration beurteilt werden konnte. Dann wurde an den Wurzeloberflächen ein gründliches Scaling mit Wurzelglättung durchgeführt. Das Granulationsgewebe wurde vollständig entfernt. Es erfolgte keine Konditionierung der Wurzeloberfläche. Das Transplantatmaterial wurde angerührt. Dazu wurden pulverisiertes Monocalciumphosphatmonohydrat, Alpha-Tricalciumphosphat und Calciumkarbonat mit einer Lösung aus Natriumphosphat vermischt. Das Pulver und die Flüssigkeit wurden 20 Sekunden in einer Kapsel mit einem Amalgammischgerät trituriert. Die so entstandene Paste wurde mit einem speziellen Applikator in den Parodontaldefekt injiziert und geglättet. Die Gewebelappen wurden koronal zurückverlegt und vernäht. Nach dem Eingriff wurden die Patienten angewiesen, zweimal täglich den Mund mit 0,12 % Chlorhexidinlösung zu spülen. Es wurden Doxycyclinhyclattabletten (100 mg täglich für mindestens 10 Tage) und Ibuprofen (dreimal täglich 800 mg) verschrieben. Die Fäden wurden 10 bis 21 Tage später entfernt.

Alle Patienten kamen sechs Monate lang zweiwöchentlich zum Fol-

low-up. Dabei wurden nach Bedarf Plaque und Zahnstein entfernt, die Wurzeln geglättet und die Okklusion angepasst. Sechs Monate nach dem Eingriff wurden periapikale Röntgenaufnahmen gemacht. Die klinischen Messungen wurden mit derselben 15-mm-UNC-Sonde wiederholt. Unter örtlicher Betäubung erfolgte eine submarginale Inzision, sodass an dem Zahn ein Krage aus 1,0 bis 2,0 mm Gingiva entstand. Fazial und lingual wurden Lappen voller Dicke gelöst. Der Zahn und der Untersuchungsbereich wurden en bloc entnommen. Der entnommene Knochenblock wurde jeweils so dimensioniert, dass neben dem Zahn in dem entsprechenden Bereich bis zu 2,0 mm Knochen verblieben. Wenn das gewünschte Biopsat vollständig freigelegt war, wurde es vorsichtig und atraumatisch entfernt, in steriler Salzlösung gespült und in 10 % neutrales gepuffertes Formalin gelegt. Der verbliebene Defekt wurde mit einem Knochenallotransplantat rekonstruiert, das mit Schmelzmatrix-Derivat vermischt war. Anschließend wurde er mit einer resorbierbaren Membran abgedeckt. Nach einer entsprechenden Einheilungszeit wurde der Patient zur prothetischen Rehabilitation überwiesen.

Die in neutralem Formalin fixierten Biopsate wurden in Wasser gespült und in einer aufsteigenden Äthanolreihe dehydriert. Jedes Biopsat wurde nach der Exakt-Methode für beschliffene Schnitte präpariert. Die Blöcke wurden mit Methylmethacrylat infiltriert. Nach der Polymerisation wurden die Biopsate der Länge nach durchgeschnitten, sodass Schnitte von etwa 150 µm entstanden. Die Schnitte wurden auf eine endgültige Dicke von 20 bis 30 µm beschliffen und poliert. Pro Block entstanden so vier bis fünf Schnitte.

Jeder Schnitt aus jedem Block wurde histomorphometrisch analysiert.

**Tabelle 1** **Klinische und histologische Untersuchungen: Ausgangssituation und 6 Mon. nach der Behandlung**

Patient	Alter (J)	Geschlecht	Bereich*	Klinische Messungen							
				Ausgangssituation			6 Mon. nach Behandlung				
				PD	REC	CAL	PD	REC	CAL	PDR	CAL2
1	63	M	45 M	12	0	12	5	4	9	7	+3
2	53	W	44 D	8	1	9	6	1	7	2	+2
3	62	M	23 M	10	2	12	4	4	8	6	+4
4	63	W	45 M	7	0	7	4	5	9	3	-2

PD = Sondierungstiefe; REC = gingivale Rezession; CAL = klinischer Attachmentlevel; PDR = Reduzierung der Sondierungstiefe; CAL2 = Zunahme (+) oder Abnahme (-) des klinischen Attachmentlevels; M = mesial; D = distal.

\*FDI-Zahnschema.

Für die Untersuchung der Biopsate wurde ein Lichtmikroskop mit Kamera verwendet. Das so erhaltene Bild wurde als TIFF-Datei im Computer gespeichert und mit einer speziellen Bildanalysesoftware (Image Pro Plus Version 6.0, Media Cybernetics) analysiert. Vor der Aufzeichnung der Daten wurde das Programm noch im Verhältnis 1:1 kalibriert. Der Untersucher wusste nicht, um welches Transplantatmaterial es sich handelte. Die linearen Messungen von der Basis der Wurzelkerbe aus wurden für folgende Parameter erhoben: Knochenneubildung, neuer Zement, neues Bindegewebsattachment und Saumepithel. Weitere Parameter, wie Wurzelresorption, Ankylose, Richtung der Fasern des parodontalen Ligaments und Grad der Entzündung, wurden gegebenenfalls notiert und beschrieben.

### Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass zwar in allen Bereichen eine klinische Verbesserung eingetreten war, aber keine parodontale Regeneration stattgefunden hatte. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der klinischen Messungen der Ausgangssituation und nach sechs Monaten aufgeführt. Dort sind auch Geschlecht und Alter der Patienten angegeben. Keiner der Patienten rauchte. Bei allen Patienten verlief die Wundheilung im ersten Monat schlecht. Das Gingivagewebe war stark entzündet und der Knochenzement war zwischen den Lappen zu erkennen. Nach dem ersten Monat verlief die Wundheilung wesentlich besser. Nach sechs Monaten waren die Befunde normal (Abb. 1a bis 1e). Die Röntgenuntersuchung zeigte, dass der Knochenzement in



**Abb. 1a** Patientin 2. Ausgangssituation: Sondierungstiefe beträgt 8,0 mm.



**Abb. 1b** Es liegt ein breiter zwei- bis dreiwandiger Defekt von 7,0 mm Tiefe vor.



**Abb. 1c** Der intraossäre Defekt ist mit dem Calciumphosphat-Knochenzement gefüllt.

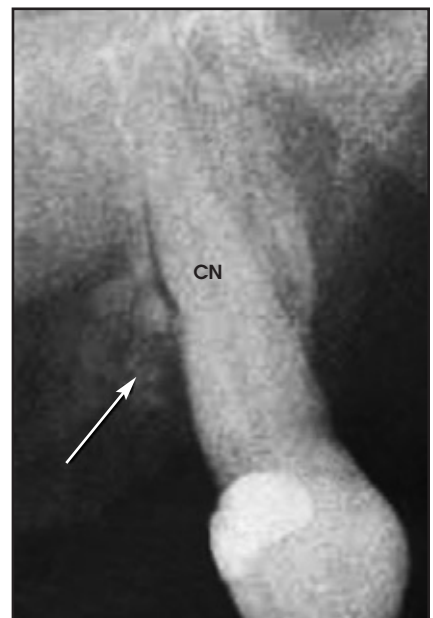


**Abb. 1d** 2 Wochen nach der Behandlung ist die Gingiva entzündet. Es liegt eine Wunddehiszenz vor und der Calciumphosphat-Knochenzement ist freigelegt.



**Abb. 1e** Nach 6 Monaten weist das Gewebe trotz der marginalen bakteriellen Plaqueansammlung wieder einen normalen Zustand auf.

**Abb. 2** (rechts) Ein postoperatives Röntgenbild des oberen linken Eckzahns von Patientin 3, das 6 Monate nach dem Eingriff gemacht wurde. Es sind Partikel des Calciumphosphat-Knochenzements (Pfeil) zu erkennen. CN = Zahnsteinkerbe.



allen Biopsaten noch in Form großer und kleiner Ablagerungen radioluzenter Materials vorlag (Abb. 2).

Die histologischen Befunde sind in Tabelle 2 aufgeführt. In allen Fällen bis auf einen war an dem langen Saumepithel histologisch eine Einheilung zu erkennen (Abb. 3 und 4). In zwei Biopsaten wurde an der Basis der Wurzelkerbe eine geringe Men-

ge an neuem Zement und Bindegewebsattachment (0,1 bis 0,2 mm) beobachtet. Diese Menge war aber so gering, dass sie als bedeutungslos eingestuft wurde. In allen Schnitten waren kleine und große PDC-Partikel im Bindegewebe verkapselt zu erkennen. Nach sechs Monaten war eine geringfügige Resorption des PDC erfolgt. In zwei Biopsaten befand sich

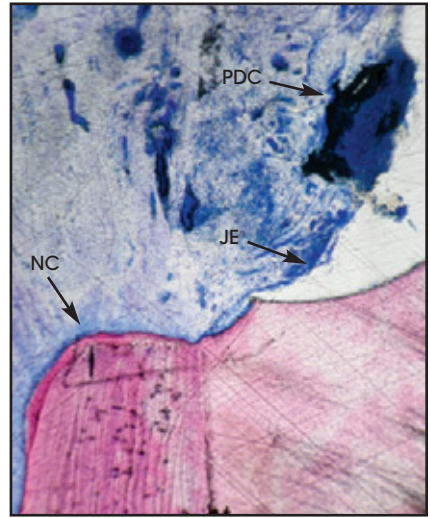
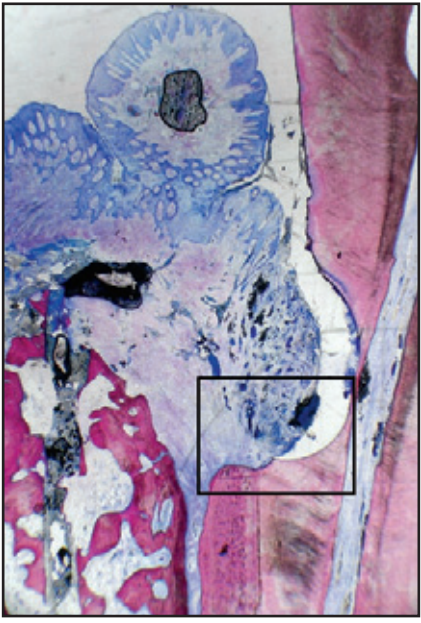
**Tabelle 2** Histologischer Befund 6 Monate nach der Behandlung vertikaler Defekte mit Calciumphosphat-Zement

Patient/-in	Bereich*	Histologische Messungen			
		B	Cem	CT	JE
1	45 M	2,73 <sup>†</sup>	0,00	0,00	2,44
2	44 D	1,54 <sup>†</sup>	0,19	0,17	3,06
3	23 M	-1,02	0,10	0,12	4,72
4	45 M	-1,71	0,00	0,00	1,39

B = Knochen über der Basis der Wurzelkerbe; Cem = neuer Zement über der Basis der Wurzelkerbe; CT = neues Bindegewebe; JE = Basis des Saumepithels im Sulkus; M = mesial; D = distal.  
 \*FDI-Zahnschema.  
<sup>†</sup>Entspricht nicht einer Knochenneubildung.

**Abb. 3a** (links) Histologischer Schnitt von Patientin 2 in geringer Vergrößerung. Die Zahnsteinkerbe, Partikel des Calciumphosphat-Knochenzements und der restliche knöcherne Defekt sind zu erkennen (Hämatoxylin-Eosin; Vergrößerung x 1).

**Abb. 3b** (rechts) Starke Vergrößerung des Schnitts aus Abb. 3a. An der Basis der Zahnsteinkerbe liegt eine dünne Schicht neuen Zements (NC) vor. Der Rand des Saumepithels (JE) und der Calciumphosphat-Knochenzement (PDC) sind deutlich zu erkennen (Hämatoxylin-Eosin; Vergrößerung x 10).

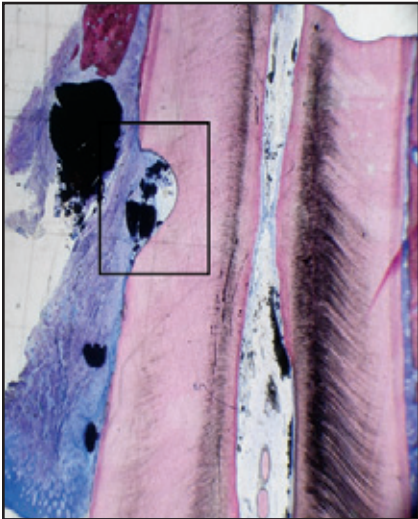


das Knochniveau 1,5 bis 2,8 mm koronal zu der Wurzelkerbe. Der Knochen war 1,0 bis 3,0 mm von der Wurzeloberfläche entfernt und stand offensichtlich in Zusammenhang zu den Wänden des ursprünglichen knöchernen Defekts. In zwei Biopsaten war um das Transplantatmaterial entzündliches Gewebe zu erkennen, das vor allem von Lympho-

zyten infiltriert war. Es wurde keine Wurzelresorption oder Ankylose beobachtet.

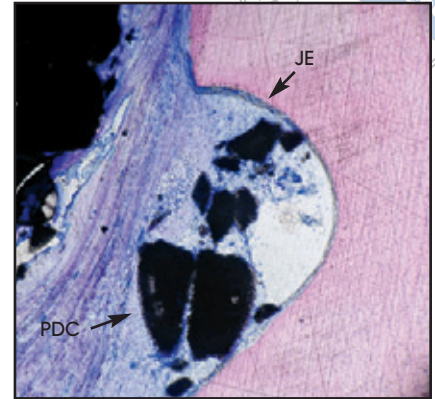
**Diskussion**

Der injizier- und formbare PDC bewirkte zwar eine Reduzierung der Sondierungstiefe von 2,0 bis 7,0 mm und



**Abb. 4a** (links) Histologischer Schnitt der mesialen Seite des oberen linken Eckzahns von Patientin 3 in geringer Vergrößerung. Es liegen große Partikel des Calciumphosphat-Knochenzements vor (Hämatoxylin-Eosin; Vergrößerung x 1).

**Abb. 4b** (rechts) Starke Vergrößerung: Der Wurzelkerbenbereich des Schnitts aus Abb. 4a: JE = Saumeptithel, PDC = Calciumphosphat-Knochenzement (Hämatoxylin-Eosin; Vergrößerung x 10).



eine Zunahme des klinischen Attachmentlevels von 2,0 bis 4,0 mm, aber dies war nicht von einer Regeneration von neuem Knochen, Zement oder parodontalem Ligament begleitet. Alle vier Biopsate waren mit Saumeptithel eingeeilt (Abb. 3). Der PDC blieb in Form kleiner und großer Partikel zurück, die im Bindegewebe verkapselt waren, das zum größten Teil nicht entzündet war (Abb. 4). Diese Ergebnisse stimmen mit anderen histologischen Beobachtungen zu unterschiedlichen alloplastischen Materialien überein<sup>1-8</sup>.

Die initiale Weichgewebeheilung verlief schlecht. Das Gingivagewebe war stark entzündet. In allen Fällen bildeten sich nach Entfernung der Fäden Weichgewebekrater, die den Calciumphosphat-Knochenzement freilegten. In diesen Bereichen wurde die Plaque sehr sorgfältig entfernt, und die Patienten wurden angewiesen, eine Interproximalbürste zu benutzen, die mit Chlorhexidin getränkt war. Die Wundheilung verlief über zwei bis drei Wochen schlecht und verbesserte sich nur allmählich. Nach sechs Monaten war kein Bereich mehr entzündet und es traten, trotz

gewisser marginaler Plaqueansammlungen, keine Sondierungsblutungen mehr auf.

Es muss betont werden, dass alle Patienten bis zur Biopsie nach sechs Monaten zweiwöchentlich zum parodontalen Follow-up kamen. Es bestand aus Scaling mit einem Ultraschallgerät zur Entfernung von Plaque und supragingivalem Zahnstein und einer Anpassung der Okklusion. Alle Zähne wiesen in der Ausgangssituation eine Mobilität der Miller-Klasse I oder II auf. Die Kontrolle der Zahnmobilität galt als äußerst wichtig, da eine exzessive Mobilität die Wundheilung beeinträchtigen kann<sup>20, 21</sup>.

Die Biopsiebereiche heilten komplikationslos und mit vollständiger Rekonstruktion des Alveolarkamms ein. Die restaurative Versorgung der Patienten erfolgte kostenlos, einschließlich enossaler Dentalimplantate zur Stabilisierung der Restauration, sofern dies nötig war.

In der klinischen Praxis erfolgt in Fällen, die nicht zu Forschungszwecken behandelt werden, bei der Transplantation mit einem Knochenersatzmaterial routinemäßig eine Wurzeloberflächenkonditionierung,

Es wurde früher berichtet, aber nicht bestätigt, dass ein regeneratives Ergebnis möglich ist, wenn vor dem Lappenverschluss Zitronensäure auf die Wurzeloberfläche aufgebracht wird<sup>19</sup>. In der vorliegenden Studie erfolgte keine Oberflächenmodifizierung, weil sie eine weitere Variable bedeutet und möglicherweise die Ergebnisse verfälscht hätte.

In einem neueren Kommentar wurde die Frage gestellt, ob eine en-bloc-Resektion für eine histologische Analyse notwendig, menschenwürdig oder gar ethisch ist<sup>22</sup>. Eine Ethik-Kommission genehmigte das Protokoll dieser Studie und alle teilnehmenden Patienten wurden informiert und unterzeichneten das Einwilligungsfeld. Außerdem wurde jeder Patient weiterhin über die Einzelheiten und alle Risiken der Studienteilnahme informiert. Alle Patienten konnten jederzeit die weitere Teilnahme ablehnen. In diesem Kommentar hieß es ferner: „Eine gut geplante Studie, die über einen geeigneten Zeitraum hinweg dentale Bildsysteme und klinische Befunde nutzt, kann den Erfolg eines regenerativen Verfahrens beurteilen.“<sup>22</sup> Die

parodontale Regeneration kann nur durch eine histologische Analyse bestätigt werden.

Lieb und Kowalski<sup>22</sup> waren der Meinung, histologische Studien zu Blockbiopsaten sollten aufgrund ihrer Verdienste für die Forschung beurteilt werden. Sie reichten nicht an den Goldstandard für evidenzbasierte Forschung heran. Humanhistologische Untersuchungen zur parodontalen Regeneration sind evidenzbasierte Forschung auf höchstem Niveau. Bis die wissenschaftliche Methodik neuen Knochen, Zement und parodontales Ligament analysieren kann, wird die Humanhistologie der Goldstandard für Proof-of-Principle-Nachweise für jedes regenerative Produkt beim Menschen sein.

### Schlussfolgerungen

In dieser und anderen Studien, in denen unterschiedliche alloplastische Materialien verwendet wurden, wurde gezeigt, dass die Sondierungstiefe und das klinische Attachment im Vergleich zur Ausgangssituation signifikant verbessert werden konnten. Allerdings konnte mit alloplastischen Materialien bisher keine parodontale Regeneration bei Menschen erreicht werden<sup>1-8</sup>. Aus dieser Studie geht hervor, dass mit Norian Periodontal Dental Cement eine histologische Heilung induziert wurde, die ähnlich verlief wie bei anderen alloplastischen Materialien: eine fibröse Verkapselung des Alloplasts begleitet von Saumepithel.

### Literatur

1. Stahl SS, Froum S. Histologic evaluation of human intrasosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants. I. Three to eight months. *J Periodontol* 1986;57:211-217.
2. Stahl SS, Froum SJ, Tarnow D. Human clinical and histologic responses to the placement of HTR polymer particles in 11 intrabony lesions. *J Periodontol* 1990;61:269-274.
3. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, et al. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:458-467.
4. Stahl SS, Froum SJ. Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. Three to twelve months postimplantation. *J Periodontol* 1987;58:689-695.
5. Froum SJ, Kushner L, Scopp IW, Stahl SS. Human clinical and histologic responses to Durapatite implants in intrasosseous lesions. Case reports. *J Periodontol* 1982;53:719-725.
6. Baldock WT, Hutchens LH Jr, McFall WT Jr, Simpson DM. An evaluation of tricalcium phosphate implants in human periodontal osseous defects of two patients. *J Periodontol* 1985;56:1-7.
7. Froum S, Stahl SS. Human intrasosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants. II. 13 to 18 months. *J Periodontol* 1987;58:103-109.
8. Carranza FA Jr, Kenney EB, Lekovic V, Talamante E, Valencia J, Dimitrijevic B. Histologic study of healing of human periodontal defects after placement of porous hydroxylapatite implants. *J Periodontol* 1987;58:682-688.
9. Constantz BR, Ison IC, Fulmer MT, et al. Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone. *Science* 1995;267:1796-1799.
10. Jupiter JB, Winters S, Sigman S, et al. Repair of five distal radius fractures with an investigational cancellous bone cement: A preliminary report. *J Orthop Trauma* 1997; 11:110-116.
11. Cohen MS, Whitman K. Calcium phosphate bone cement—The Norian skeletal repair system in orthopedic surgery. *AORN J* 1997;65:958-962.
12. Gómez E, Martín M, Arias J, Carceller F. Clinical applications of Norian SRS (calcium phosphate cement) in craniofacial reconstruction in children: Our experience at Hospital La Paz since 2001. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:8-14.
13. Goodman SB, Bauer TW, Carter D, et al. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. Laboratory and initial clinical results. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(348):42-50.
14. Shirakata Y, Oda S, Kinoshita A, Kikuchi S, Tsuchioka H, Ishikawa I. Histocompatible healing of periodontal defects after application of an injectable calcium phosphate bone cement. A preliminary study in dogs. *J Periodontol* 2002;73:1043-1053.
15. Wolff KD, Swaid S, Nolte D, Böckmann RA, Hölzle F, Müller-Mai C. Degradable injectable bone cement in maxillofacial surgery: Indications and clinical experience in 27 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32:71-79.
16. Stanton DC, Chou JC, Carrasco LR. Injectable calcium-phosphate bone cement (Norian) for reconstruction of a large mandibular defect: A case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:235-240.
17. Verret DJ, Ducic Y, Oxford L, Smith J. Hydroxyapatite cement in craniofacial reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:897-899.
18. Chambers PA, Loukota RA, High AS. Vascularisation of Norian CRS bone cement and its replacement by autologous bone when used for orbital reconstruction. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45:77-78.
19. Cole RT, Crigger M, Bogle G, Egelberg J, Selvig KA. Connective tissue regeneration to periodontally diseased teeth. A histological study. *J Periodontol Res* 1980;15:1-9.
20. Fleszar TJ, Knowles JW, Morrison EC, Burgett FG, Nissle RR, Ramfjord SP. Tooth mobility and periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1980;7:495-505.
21. Burgett FG, Ramfjord SP, Nissle RR, Morrison EC, Charbeneau TD, Caffesse RG. A randomized trial of occlusal adjustment in the treatment of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1992;19:381-387.
22. Lieb AM, Kowalski CJ. Human histological research: Is it necessary? Humane? Ethical? *J Periodontol* 2005;76:1207-1210.