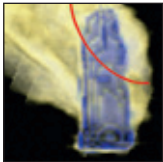


Alveolarkammaugmentation mit deproteinisiertem bovinem Knochen und einer bioresorbierbaren Kollagenmembran: Eine CT-densitometrische, histologische und histomorphometrische Analyse



Laurent Ohayon, DDS*

Ziel dieses Artikels war es, im Rahmen eines klinischen Fallberichts das Verhalten von deproteinisiertem bovinem Knochen (Bio-Oss) zu studieren, der bei der Verwendung als Onlaytransplantat für die Augmentation des Alveolarknochens mit einer resorbierbaren Barrieremembran (Bio-Gide) abgedeckt wurde. In den verbliebenen Knochen konnte ein MK-III-Groovy-Implantat inseriert werden, gleichzeitig erfolgte die nötige Augmentation mit Xenotransplantatpartikeln (Bio-Oss), die mit einer resorbierbaren Barrieremembran (Bio-Gide) abgedeckt wurden. Die Lage des Transplantats im Verhältnis zur Implantatposition wurde dreidimensional aufgezeichnet. So konnte die Entwicklung bei den CT-densitometrischen Untersuchungen, die sechs und 18 Monate nach dem Eingriff erfolgten, präzise ermittelt werden. Neun Monate nach dem Eingriff wurde für histologische und histomorphometrische Analyse ein Biopsat entnommen. Auf den CT-densitometrischen Bildern war erkennbar, wie gut das Volumen des augmentierten Knochens erhalten blieb. Die histologische Analyse ergab eine vitale Knochenbildung mit den restlichen Bio-Oss-Partikeln. Die histomorphometrische Analyse zeigte zu diesem Zeitpunkt ähnliche prozentuale Anteile an Bio-Oss (27,94 %) und neugebildetem Knochen (24,07 %). Durch dieses klinische Beispiel werden die biokompatiblen und osteokonduktiven Eigenschaften von Bio-Oss sowie die Platzhalterfunktion des Knochentransplantats bestätigt. Anhand der Ergebnisse werden die Vorteile dieser Anwendung für die Augmentation des Alveolarkamms deutlich. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2011;31:237–245.)

*Privatpraxis, Saint Maur des Fosses, Frankreich.

Korrespondenz an: Dr. Laurent Ohayon, 25, Rue de la Varenne, 94100 Saint Maur des Fosses, Frankreich; E-Mail: ohayonl@wanadoo.fr

Durch die Verwendung von Knochenersatz für die Knochenrekonstruktion lassen sich manche Probleme vermeiden, die bei autogenen Knochentransplantaten auftreten. Autogener Knochen ist immer noch der Goldstandard^{1,2}, weil er das einzige Transplantatmaterial ist, das osteokonduktive, osteogene und osteoinduktive Eigenschaften hat. Aber für seine Entnahme ist ein zweiter Eingriffsbereich erforderlich, entweder intraoral (Kinn oder Ramus)^{3,4} oder, wenn größere Knochenmengen benötigt werden, extraoral (Schädel oder Beckenkamm)⁵⁻⁷. Diese Eingriffe erschweren die Behandlung und die Morbidität steigt⁸⁻¹⁰. Außerdem besteht das Risiko von Blutungen und Schmerzen sowie einer veränderten Sensibilität im Spenderbereich. Bei einer Knochenentnahme in extraoralen Bereichen kommen noch die Risiken einer Vollnarkose hinzu. Dies alles erschwert die Situation für den Patienten.

Autogener Knochen durchläuft einem Resorptionsprozess, der je nach Entnahmebereich unterschiedlich verläuft. Die Resorption kann einen größeren Bereich betreffen, wenn im Spenderbereich eine enchondrale embryologische Ossifikation stattfindet (z. B. in der Spongiosa des Beckenkamms)^{11,12}. Weniger ausgedehnt ist sie, wenn im

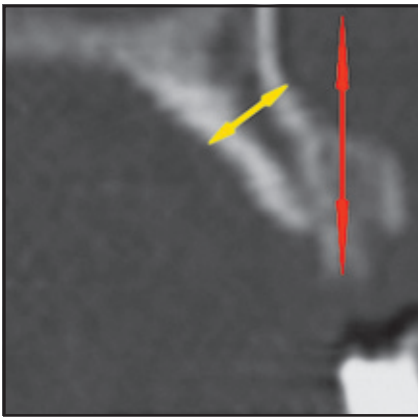


Abb. 1 Tomogramm der Ausgangssituation: Der Knochenkamm (gelb) ist dünn (< 3 mm) und unebenmäßig. Rot = zukünftige Implantatachse entsprechend der Insertionsachse der Restauration.

Spenderbereich eine membranöse Ossifikation erfolgt (z. B. im Unterkiefer oder im Scheitelbein)^{3, 5, 7, 13}.

Knochenersatzmaterialien haben den Vorteil, dass sie diese Probleme kompensieren. Sie müssen allerdings biokompatibel und bioresorbierbar sein und während der Einheilung den Erhalt des Knochenvolumens nach der Augmentation gewährleisten. Knochenersatzmaterialien dienen als Platzhalter. Sie bieten ein Gerüst, das durch knochenfördernde Zellen besiedelt und mittel- oder langfristig durch neugebildeten Knochen ersetzt werden kann. In zahlreichen Publikationen wurde von der Verwendung von deproteinisiertem bovinem Knochen für den Sinuslift oder die Transplantation von Extraktionsalveolen berichtet. In diesem Artikel wird anhand eines klinischen Fallberichts das Verhalten von deproteinisiertem bovinem Knochen dargestellt, der als Onlaytransplantat für die Alveolarkammaugmentation verwendet wurde.

Material und Methode

Eine 75-jährige Frau stellte sich vor, deren Seitenbereich im Oberkiefer distal zum oberen linken zentralen Schneidezahn einseitig unbezahlt war (Klasse II nach Kennedy und Aplegate). Klinisch und röntgenologisch ergab sich, dass der Knochenkamm sehr dünn war und aufgrund der großen Kieferhöhle ein starker Abbau der Knochenhöhe im Prämol- und Molarbereich stattgefunden hatte. Es wurden unterschiedliche prothetische und Implantatoptionen besprochen. Die Patientin entschied sich gegen ein autogenes Knochentransplantat. Sie hielt es für zu traumatisch und wünschte auch nur eine begrenzte Zahl von Implantaten und Eingriffen. Deshalb entschied sie sich für ein Implantat als Ersatz für den oberen linken Eckzahn, um genügend Halt und Stabilität für eine implantatgetragene Brücke zu haben.

Auf dem Tomogramm der Ausgangssituation zeigte sich, dass der Knochenkamm nur noch etwa 2 bis 3 mm dick war, womit ein Implantat

ohne Knochenaugmentation kontraindiziert war. Aufgrund der speziellen Morphologie des Alveolarkamms im Bereich des oberen linken Eckzahns (Abb. 1) konnte dank der Knochenform ein MK-III-Groovy-Implantat (Nobel Biocare) inseriert werden. Gleichzeitig erfolgte eine Augmentation mit anorganischem bovinem Knochen (Bio-Oss, Geistlich), der mit einer resorbierbaren Kollagenmembran (Bio-Gide, Geistlich) abgedeckt wurde.

Auf dem CT-Scan war zu erkennen, dass die Implantation und Augmentation in einem einzeitigen Verfahren vorgenommen werden konnten, dass aber anschließend ein großer Teil des Implantatkörpers freiliegen würde. Aufgrund dieser morphologischen Besonderheit bot sich die Gelegenheit, das Verhalten von deproteinisiertem bovinem Knochen zu studieren, der als Ersatz für ein autogenes Knochentransplantat aus Kortikalis und Spongiosa für die Augmentation verwendet wurde. Dies wurde in diesem Fall als beste Option betrachtet. Sowohl die spezielle Knochenform als auch die freilie-

gende Implantatoberfläche konnten das Augmentationsmaterial stabilisieren und den Platz schaffen, den es während der Einheilung brauchte. Die gleichzeitige Implantation und Insertion eines anorganischen bovinen Knochentransplantats bot den Vorteil, dass ein fest umrissener anatomischer Bereich vorhanden war, anhand dessen der Umfang der Transplantatresorption sechs und 18 Monate nach dem Eingriff präzise ermittelt werden konnte.

Nach einer Osseointegrationsphase von neun Monaten, die willkürlich für die zukünftige biologische Analyse des Knochenbiopsats festgelegt wurde, sollte ein Kugelkopftachment auf das Implantat geschraubt werden, um die Restauration abzustützen.

Die Patientin gab ihre schriftliche Einwilligung nach Information für die Knochenbiopsie zur histologischen und histomorphometrischen Analyse. Aus ethischen Gründen erfolgte die Entnahme während der Wiedereröffnung für die Insertion des transmukosalen Heilungsabutments.

Chirurgisches Vorgehen

Bukkal und palatinal erfolgte die örtliche Betäubung mit 3 % Scandicain ohne Adrenalin (Septodont), um die Blutversorgung, die für die Knochenneubildung benötigt wurde, nicht zu beeinträchtigen.

Von der distalen Seite des linken zentralen Schneidezahns aus wurde mit einem Skalpell Nr. 15 am Knochenkamm entlang und leicht palatinal eine Inzision bis zum Knochen geführt. Vom distobukkalen Rand des zentralen Schneidezahns aus erfolgte anschließend eine vertikale Entlastungsinzision, um eine gute Mobilität des Lappens zu erreichen. Der Lappen voller Dicke wurde ge-

bildet und mit einer chirurgischen Lucas-Kürette (Hu-Friedy) das gesamte Gewebe von der Knochenwand entfernt. Dann wurde die Knochenwand an mehreren Stellen mit einem runden Bohrer bis zu 1 mm Tiefe perforiert, um die Vaskularisierung des Knochentransplantats zu optimieren¹⁴.

Ein 11,5 mm langes MK-III-Groovy-Implantat mit regulärer Plattform wurde mit einem Drehmoment von 20 Ncm in den Knochenkamm inseriert. Wie anhand des CT-Scans zu erwarten war, lag ein großer Teil des Implantatkörpers anschließend frei. Die Deckschraube wurde inseriert, um das Innengewinde des Implantatkopfs zu schützen. Dann wurden Bio-Oss-Partikel mit dem Blut der Patientin vermischt und mit einer Subkutanspritze, die die Handhabung erleichterte, in den Eingriffsbereich inseriert. Dabei muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass diese Partikel nur in Kontakt zum Blut stehen, das alle wesentlichen Komponenten enthält, die für die osteogene Aktivität erforderlich sind. Bei Verwendung einer Salzlösung besteht das Risiko, dass die Poren des Transplantatmaterials sich füllen, was die Kolonisierung durch die Knochenvorläuferzellen des Bluts gefährden könnte. Die Partikel wurden anschließend ohne Druck komprimiert, um ihre Mineralstruktur nicht zu verändern. Der knöchernen Defekt wurde so gefüllt, dass die gesamte freiliegende Implantatoberfläche bedeckt war. Die Partikel wurden im distalen Bereich des Implantats willkürlich exzessiv inseriert, damit später eine Knochenbiopsie für die histologische Analyse erfolgen konnte.

Anschließend wurden die Xenotransplantatpartikel und der Implantatkopf mit einer Bio-Gide-Membran abgedeckt¹⁵. Sie besteht aus porcinen Kollagenfasern und verbessert die Knochenregenerati-

on¹⁶⁻¹⁸, da sie als Barriere zwischen dem Knochentransplantat und dem Periost des darüberliegenden Lappens fungiert. Das Periost kann nach der Ablösung von der knöchernen Oberfläche sein osteogenes Potenzial verlieren und fibrös werden, was das Risiko erhöht, dass Weichgewebe in die Transplantatpartikel migriert¹⁹.

Anschließend wurde der Lappen mit 3/0 Vicryl (Ethicon) mit U-förmigen Einzelknopfnähten mit der O-Technik am Knochenkamm spannungsfrei vernäht, um einen hermetischen Verschluss zu erzielen. Die Entlastungsinzision wurde mit Vicryl 4/0 verschlossen. Es wurde kein Druck auf den Lappen ausgeübt.

Die Patientin spülte ab dem Tag des Eingriffs sieben Tage lang zweimal täglich den Mund mit 0,12 % Chlorhexidindigluconat. Außerdem nahm sie Antibiotika (sieben Tage lang zweimal täglich 1 g Amoxicillin mit Clavulansäure) und ein Antiphlogistikum (5 Tage lang dreimal täglich 800 mg Ibuprofen) ein.

Densitometrische Untersuchung

Nach sechs Monaten Einheilung wurde ein 3D-Scan angefertigt. Durch die Verwendung eines Filters konnte der Autor die unterschiedlichen Bildkomponenten mit einem Farbcode versehen. Damit ließ sich das Implantat im Verhältnis zu seiner knöchernen Umgebung besser darstellen. Aufgrund der Auflösung des Scans war der neugebildete Knochen nicht von den restlichen Transplantatpartikeln zu unterscheiden, da die Werte für die Dichte zu ähnlich waren.

Außerdem wurde die Lage des Transplantats im Verhältnis zur Implantatposition dreidimensional aufgezeichnet. So konnte mithilfe der

CT-densitometrischen Untersuchungen die Entwicklung sechs und 18 Monate nach dem Eingriff genau verglichen werden. Die Bilder wurden überlagert, um die Knochenresorption möglichst genau zu untersuchen. Die drei Referenzachsen (axial, sagittal und frontal) beziehen sich auf die Hauptachse, die durch die Mitte des Implantats verläuft.

Nach 18 Monaten wurde die zweite CT-densitometrische Untersuchung durchgeführt. Dabei wurde das Kugelkopfattachment, das die herausnehmbare Restauration trug, vorübergehend von dem Implantat entfernt und durch eine Deckschraube ersetzt, um radiologische Artefakte auf den Scans zu vermeiden.

Knochenbiopsie und Präparation des Biopsats

Bei der Wiedereröffnung für die Insertion des Heilungsabutments wurde im Augmentationsbereich distal zum Implantat ein Knochenbiopsat entnommen. Dazu wurde ein Trepanbohrer mit einem Innendurchmesser von 2,4 mm verwendet.

Das Biopsat wurde in Bouin-Lösung fixiert und in eine 14 % Hydrochloridlösung ohne Salpetersäure getaucht, um eine geringfügige und rasche Dekalzifizierung zu erreichen, ohne die Zellen oder das neugebildete Knochengewebe zu verändern, das in diesem Stadium kaum kalzifiziert war. Dann wurde das Biopsat zum Fixieren wieder in die Bouin-Lösung gegeben, dehydriert und in Paraffin eingebettet. Mit einem Mikrotom wurden 5 µm dicke Schnitte angefertigt, die anschließend poliert und mit Hämatoxylin-Eosin-Safran eingefärbt wurden.

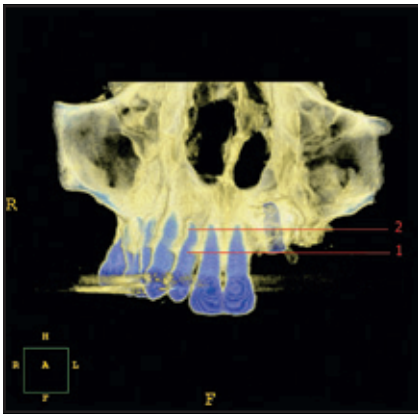


Abb. 2 Frontale Ansicht 6 Monate nach dem Eingriff mit dem Knochentransplantat, das um das Implantat liegt. Gelb = Knochengewebe; blau = Zähne und Implantat.

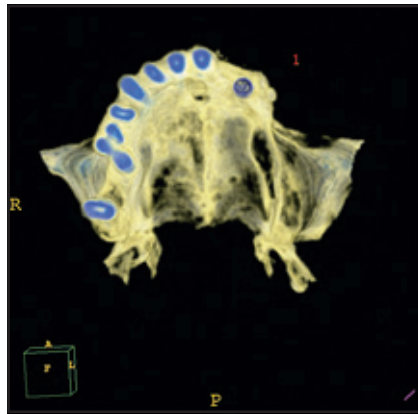


Abb. 3 Querschnitt 1 senkrecht zur Hauptachse des Implantats und durch den Implantatkopf am Rand des Alveolarlarkams. Gelb = Knochengewebe; blau = Zähne und Implantat.

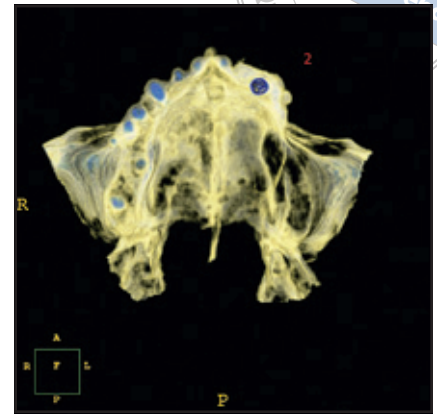


Abb. 4 Querschnitt 2 senkrecht zur Hauptachse des Implantats und durch das erste Drittel des Implantatkörpers im Augmentationsbereich. Die Dicke des Transplantats um das Implantat ist erkennbar. Gelb = Knochengewebe; blau = Zähne und Implantat.

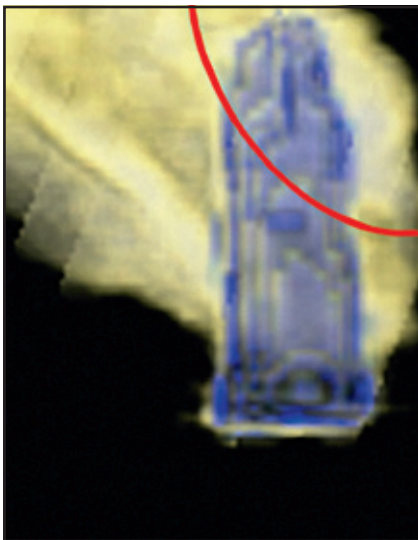


Abb. 5a und 5b Axialer Schnitt nach (links) 6 Monaten und (rechts) 18 Monaten, entsprechend der Hauptachse und durch die Mitte des Implantats. Die Dicke des Transplantats an der bukkalen Seite der Implantatoberfläche ist zu erkennen. Rot = ursprüngliche Kontur des bukkalen krestalen Knochens vor dem Eingriff.



Ergebnisse

Die 3D-Bildrekonstruktion zeigte, dass um das Implantat ein adäquates Knochenvolumen vorlag (Abb. 2 bis 4). Ein Vergleich dieser Bilder mit denen, die 18 Monate nach dem Eingriff gemacht wurden, ergab den Erhalt des Knochenvolumens im Augmentationsbereich (Abb. 5). In-

teressanterweise war 12 Monate nach der Implantatinserktion ein leichter Resorptionsprozess zu erkennen, vielleicht ein Ergebnis der Bildung von entzündlichem Bindegewebe an der Implantat-Abutment-Verbindung^{20, 21}.

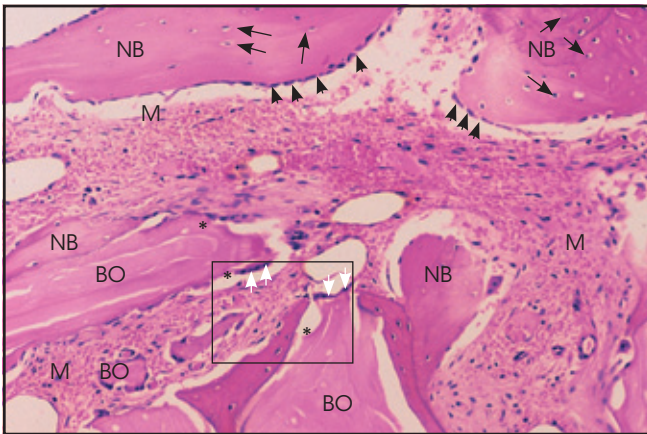


Abb. 6a Histologischer Schnitt für die mikroskopische Analyse. BO = Bio-Oss; NB = neugebildeter Knochen; M = Mark; Sternchen = Howship-Lakunen; schwarze Pfeile = Osteozyten; Pfeilspitzen = Osteoide; weiße Pfeile = Osteoklasten (Vergrößerung x 100).

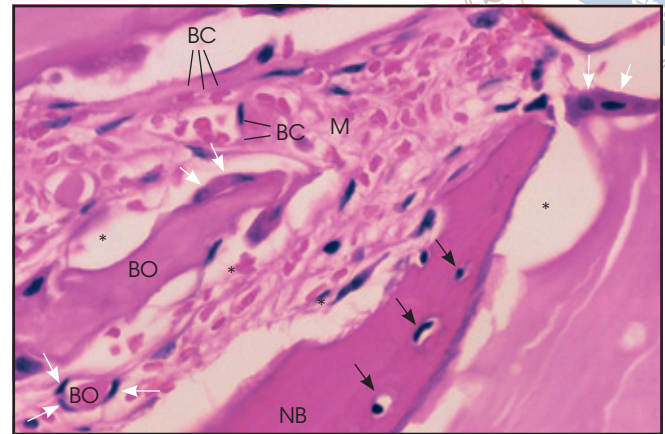


Abb. 6b Stärkere Vergrößerung des Kastens aus Abb. 6a. BC = Kapillargefäß; BO = Bio-Oss; NB = neugebildeter Knochen; M = Mark; Sternchen = Howship-Lakunen; schwarze Pfeile = Osteozyten; weiße Pfeile = Osteoklasten (Vergrößerung x 400)

Histologische Analyse

Bei der mikroskopischen Analyse mit 100-facher Vergrößerung waren zahlreiche mineralisierte Bereiche mit neugebildetem Knochen unterschiedlicher Größe zu erkennen, der kleine Hohlräume mit pyknotischen Zellen (d. h. Osteozyten) enthielt (Abb. 6a). Diese Knochenbereiche waren durch eine Osteoidschicht begrenzt, die aus Osteoblasten bestand. Sie synthetisieren die organische Komponente der extrazellulären Matrix (die Osteoidschicht) und steuern die Mineralisierung. Die Bio-Oss-Partikel standen in Kontakt zu diesen Osteoidformationen (reich an Osteoblasten) oder zu den Knochenresorptionslakunen (Howship-Lakunen). Darin befinden sich mehrkernige Zellen, die am Knochenresorptionsprozess beteiligt sind (Osteoklasten).

Bei stärkerer Vergrößerung zeigten sich deutlich erkennbare Osteoklasten sowie Howship-Lakunen (Abb. 6b). Die Intensität des osteolytischen Prozesses wurde durch das Vorhandensein eines Bio-Oss-Rests

mit andauernder Resorption bestätigt, der von drei Osteoklasten umgeben war. Die gut differenzierte Vaskularisierung wurde durch das Vorhandensein eines Kapillargefäßes, das durch Endothelzellen definiert war, bestätigt.

Histomorphometrische Analyse

Die Ergebnisse dieser Analyse ergaben gleichwertige prozentuale Anteile an Bio-Oss (27,94 %), Knochenmark (34,67 %) und Artefakten (13,32 %).

Diskussion

Bovines Hydroxylapatit ist ein Xenotransplantat, in dem alle organischen Komponenten durch Erhitzung auf 300 °C für 15 Stunden und einen chemischen Prozess bei einem hohen pH eliminiert worden sind. Bei dieser Deproteinisierung bleibt die Mineralstruktur des bovinen Knochens erhalten. Sie ähnelt

dem humanen Knochen (d. h. 75 % bis 80 % Porosität pro Volumeneinheit bei einer Kristallgröße von 10 nm). Diese ähnliche Knochenarchitektur ermöglicht eine bessere Vaskularisierung und Kolonisierung des Transplantats durch die Vorläuferzellen des Wirtsknochens und fördert die osteokonduktiven Eigenschaften des Materials. Die histologische Analyse des Biopsats zeigt die Biokompatibilität und Osteokonduktivität des Knochenersatzmaterials²²⁻²⁶, das sich perfekt in das Knochenmark und das neugebildete Gewebe integriert hatte. Es werden noch kontroverse Diskussionen zur Resorptionsgeschwindigkeit von bovinem Hydroxylapatit geführt. Sie wird als rasch²⁷ oder fast nicht existent²⁸ betrachtet, aber die relativ hohe Rate an restlichen Transplantatpartikeln, die nach neun Monaten beobachtet wurde, zeigt, wie langsam die Resorption des Materials verlaufen kann. Dies wird allgemein akzeptiert^{17, 29-31} und ist als Vorteil zu betrachten, da das gewünschte Knochenvolumen während der Osteogenese erhalten bleibt, wie in

den CT-densitometrischen Schnitten nachgewiesen wurde.

Die guten Implantatüberlebensraten^{32, 33} beweisen die Qualität der mechanischen Eigenschaften des neuen Knochens, der durch das Bio-Oss-Transplantat erreicht wird. So ist z. B. die Implantatstabilität in Bereichen, die mit bovinem Hydroxylapatit augmentiert wurden, höher als in autogenem Knochen³⁴. Die biomechanischen Eigenschaften werden in diesem klinischen Fallbericht bestätigt. Der Scan zeigte 18 Monate nach dem Eingriff keine Veränderung oder Verlagerung des Transplantats im Verhältnis zum natürlichen Knochen, obwohl das Implantat, das eine weitspannige herausnehmbare Restauration trägt, starken Belastungen ausgesetzt war. Bei der Verwendung von Bio-Oss kann jedoch nicht so rasch eine „Osseointegration des Implantats“ festgestellt werden, da in dem neugebildeten Knochen noch Partikel des bovinen Hydroxylapatits vorhanden sind.

Manche Autoren schlagen daher vor, das Implantat mit autogenen Knochenpartikeln zu umgeben, die anschließend mit Bio-Oss bedeckt werden³⁵⁻³⁷. Auf diese Art soll die Resorption des autogenen Knochens eingeschränkt werden, weil während der Knochenheilung noch Bio-Oss-Partikel im Transplantat enthalten sind. Diese Methode bietet den zusätzlichen Vorteil, dass weniger Knochen entnommen werden muss, postoperativ geringere nachteilige Reaktionen stattfinden und ausschließlich ein Knochen-Implantat-Kontakt geschaffen wird. Darüber hinaus ist inzwischen nachgewiesen, dass mit autogenen Knochen-transplantaten das Knochenremodeling in Lamellenknochen wesentlich rascher verläuft als bei der Verwendung von Bio-Oss³⁸. Inzwischen wurde in manchen Studien berichtet, dass bei der Verwendung

von bovinem Hydroxylapatit in dem neugebildeten Knochen kein Kontakt zwischen den restlichen Partikeln und der Implantatoberfläche bestand^{22, 39}. Dies spricht eher für die ausschließliche Verwendung von Bio-Oss ohne autogenen Knochen.

Schlussfolgerungen

Deproteinierter boviner Knochen besitzt wichtige Eigenschaften, wie Biokompatibilität und Osteokonduktivität. Außerdem kann er in dem neugebildeten Knochen verbleiben, sodass das geplante Augmentationsvolumen während der Knochenbildung erhalten bleibt. Aus dem klinischen Fallbericht geht hervor, dass die Augmentation des resorbierten Alveolarkamms mit diesem Knochenersatz aufgrund seiner biologischen und biomechanischen Eigenschaften möglich ist. Mit der hier verwendeten Technik wird der nötige Platz für die Augmentation geschaffen.

Danksagung

Der Autor dankt Eric Jouan vom Villeneuve-Saint-Georges Hospital für die CT-densitometrischen Abbildungen und Marie-Dominique Bruneau vom Pitie-Salpetriere-Paris Hospital für die histologischen Schnitte.

References

1. Nevins M, Mellonig JT, Clem DS 3rd, Reiser GM, Buser DA. Implants in regenerated bone: Long-term survival. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998; 18:34-45.

2. Raghoobar GM, Batenburg RHK, Vissink A, Reintsema H. Augmentation of localized defects of the anterior maxillary ridge with autogenous bone before insertion of implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:1180-1185.

3. Misch CM, Misch CE, Resnik RR, Ismail YH. Reconstruction of maxillary alveolar defects with mandibular symphysis grafts for dental implants: A preliminary procedural report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7:360-366.

4. Proussaefs P, Lozada JL, Kleinman A, Rohrer MD. The use of ramus autogenous block grafts for vertical alveolar ridge augmentation: A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:238-248.

5. Iizuka T, Smolka W, Hallermann W, Mericske-Stern R. Extensive augmentation of the alveolar ridge using autogenous calvarial split bone grafts for dental rehabilitation. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:607-615.

6. Breine U, Brånemark PI. Reconstruction of alveolar jaw bone. An experimental and clinical study of immediate and preformed autologous bone grafts in combination with osseointegrated implants. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1980;14:23-48.

7. Tessier P. Autogenous bone grafts taken from the calvarium for facial and cranial applications. *Clin Plast Surg* 1992;9:531-538.

8. Clavero J, Lundgren S. Ramus or chin grafts for maxillary sinus inlay and local onlay augmentation: Comparison of donor site morbidity and complications. *Clin Implant Dent Relat Res* 2003;5:154-160.

9. Nkenke E, Radespiel-Tröger M, Wilfang J, Schultze-Mosgau S, Winkler G, Neukam FW. Morbidity of harvesting retromolar bone grafts: A prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:514-521.

10. Tessier P, Kawamoto H, Posnick J, Raulo Y, Tulasne JF, Wolfe SA. Complications of harvesting autogenous bone grafts: A group experience of 20,000 cases. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:72S-73S.



11. Vinci R, Torti S, Bianchi AE, Zanaboni M. Iliac Versus Cortical Bone Graft in Pre-implant Surgery of the Atrophic Maxilla. XVth Congress of the European Association for Cranio-maxillofacial Surgery. Edimbourg: Churchill and Livingstone, 2000;28(suppl 3):154.
12. Zin JE, Whitaker LA. Membranous versus endochondral bone: Implications for craniofacial reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1983;72:778-785.
13. Smolka W, Eggensperger N, Carollo V, Ozdoba C, Iizuka T. Changes in the volume and density of calvarial split bone grafts after alveolar ridge augmentation. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:149-155.
14. Rompen EH, Biewer R, Vanheusden A, Zahedi S, Nusgens B. The influence of cortical perforations and of space filling with peripheral blood on the kinetics of guided bone generation. A comparative histometric study in the rat. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:85-94.
15. Donos N, Kostopoulos L, Karring T. Alveolar ridge augmentation using a resorbable copolymer membrane and autogenous bone grafts. An experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:203-213.
16. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, et al. Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:321-331.
17. Tarnow DP, Wallace SS, Froum SJ, Rohrer MD, Cho SC. Histologic and clinical comparison of bilateral sinus floor elevations with and without barrier membrane placement in 12 patients: Part 3 of an ongoing prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:117-125.
18. Stavropoulos F, Dahlin C, Ruskin JD, Johansson C. A comparative study of barrier membranes as graft protectors in the treatment of localized bone defects. An experimental study in a canine model. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:435-442.
19. Wallace SS, Froum SJ, Cho SC, et al. Sinus augmentation utilizing anorganic bovine bone (Bio-Oss) with absorbable and nonabsorbable membranes placed over the lateral window: Histomorphometric and clinical analyses. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:551-559.
20. Gross M, Abramovich I, Weiss EI. Microleakage at the abutment-implant interface of osseointegrated implants: A comparative study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:94-100.
21. Broggini N, McManus LM, Hermann JS, et al. Peri-implant inflammation defined by the implant-abutment interface. *J Dent Res* 2006;85:473-478.
22. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:117-124.
23. McAllister BS, Margolin MD, Cogan AG, Tayler M, Wollins J. Residual lateral wall defects following sinus grafting with recombinant human osteogenic protein-1 or Bio-Oss in the chimpanzee. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:227-239.
24. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjørtting-Hassen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:55-66.
25. Hürzeler MB, Quiñones CR, Kirsch A, et al. Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and dental implants in monkeys. Part I. Evaluation of anorganic bovine-derived bone matrix. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:476-486.
26. Norton MR, Odell EW, Thompson ID, Cook RJ. Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: A human histologic study. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:775-783.
27. Wheeler SL, Holmes RE, Calhoun CJ. Six-year clinical and histologic study of sinus-lift grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:26-34.
28. Schlegel AK, Donath K. Bio-Oss—A resorbable bone substitute? *J Long Term Eff Med Implants* 1998;8:201-209.

29. Tadjoein ES, de Lange GL, Bronckers AL, Lyaruu DM, Burger EH. Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective, histomorphometrical study of five cases. *J Clin Periodontol* 2003;30:261-270.
30. Maiorana C, Santoro F, Rabagliati M, Salina S. Evaluation of the use of iliac cancellous bone and anorganic bovine bone in the reconstruction of the atrophic maxilla with titanium mesh: A clinical and histologic investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:427-432.
31. Fugazzotto PA. GBR using bovine bone matrix and resorbable and nonresorbable membranes. Part 1: Histologic results. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:361-369.
32. Valentini P, Abensur D, Wenz B, Peetz M, Schenk R. Sinus grafting with porous bone mineral (Bio-Oss) for implant placement: A 5-year study on 15 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:245-253.
33. Tawil G, Mawla M. Sinus floor elevation using a bovine bone mineral (Bio-Oss) with or without the concomitant use of bilayered collagen barrier (Bio-Gide): A clinical report of immediate and delayed implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:713-721.
34. Haas R, Mailath G, Dörtbudak O, Watzek G. Bovine hydroxyapatite for maxillary sinus augmentation: Analysis of interfacial bond strength of dental implants using pull-out tests. *Clin Oral Implants Res* 1998;9:117-122.
35. von Arx T, Buser D. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: A clinical study with 42 patients. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:359-366.
36. Maiorana C, Beretta M, Salina S, Santoro F. Reduction of autogenous bone graft resorption by means of Bio-Oss coverage: A prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:19-25.
37. Proussaefs P, Lozada J, Kleinman A, Rohrer MD, McMillan PJ. The use of titanium mesh in conjunction with autogenous bone graft and inorganic bovine bone mineral (Bio-Oss) for localized alveolar ridge augmentation: A human study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:185-195.
38. Haas R, Donath K, Födinger M, Watzek G. Bovine hydroxyapatite for maxillary sinus grafting: Comparative histomorphometric findings in sheep. *Clin Oral Implants Res* 1998;9:107-116.
39. McAllister BS, Margolin MD, Cogan AG, Buck D, Hollinger JO, Lynch SE. Eighteen-month radiographic and histologic evaluation of sinus grafting with anorganic bovine bone in the chimpanzee. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:361-368.