

## Sinuslift mit gesintertem bovinem porösem Hydroxylapatit: Ein Fallbericht



Tiziano Testori, MD, DDS<sup>1</sup>/Giovanna Iezzi, MD, PhD<sup>2</sup>  
 Licia Manzoni, MD, DDS<sup>3</sup>/Giovanni Fratto, MD, DDS<sup>3</sup>  
 Adriano Piattelli, MD, DDS<sup>4</sup>/Roberto L. Weinstein, MD, DDS<sup>5</sup>

Am häufigsten werden in der Klinik Xenografts als Transplantate eingesetzt. Sie sind bovinen, porcinen oder equinen Ursprungs und müssen vollständig deproteinisiert werden, um immunologische Probleme und die Übertragung von Prionen, Viren usw. zu vermeiden. Die Deproteinisierung erfolgt chemisch mit organischen Lösungsmitteln und durch Wärmebehandlung. Dabei bleibt ein karbonisiertes Hydroxylapatit zurück, das dem menschlichen Knochen ähnlich ist. In diesem Fallbericht wird die Knochenneubildung nach einem Sinuslift mit bovinem porösem Hydroxylapatit untersucht, das in einem Hochtemperaturprozess hergestellt wurde. Bei einer 58-jährigen Patientin wurde ein bilateraler Sinuslift mit diesem Biomaterial durchgeführt. Nach neun Monaten wurden im Rahmen des Zweiteingriffs zwei Stanzbiopsate entnommen und daraus dünne, nicht entkalkte Schliffpräparate angefertigt. Mikroskopisch fand sich an den meisten Partikeln neugebildeter Knochen. Die meisten Partikel waren vollständig in Knochen eingebettet. Es fanden sich weder Hinweise auf eine Resorption an der Oberfläche des Biomaterials noch Spalten oder Bindegewebe am Interface von Knochen und Biomaterial. Auch eine entzündliche Infiltration oder fibröse Kapselbildung im Bereich der Partikel war nicht nachweisbar. Histomorphometrisch betrug der Anteil an neugebildetem Knochen  $25,1 \pm 2,3$  % und der Anteil an verbliebenen Transplantatpartikeln  $37,3 \pm 1,1$  %, der Knochenmarkraum nahm  $38,5 \pm 3,1$  % ein. Die hier belegten ausgezeichneten Eigenschaften von Endobon beruhen vermutlich auf der porösen Mikrostruktur des Hydroxylapatits mit einem ausgeprägten interkonnektierenden Porensystem. Dies ermöglicht das Einwachsen osteogener Zellen und Gefäße, sodass das Transplantat leichter und schneller integriert wird. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2012;32:283–289.)

<sup>1</sup> Chefarzt, Section of Implant Dentistry and Oral Rehabilitation, Department of Odontology, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Galeazzi Institute, University of Milan, Mailand, Italien.

<sup>2</sup> Wissenschaftlerin, Dental School, University of Chieti, Chieti, Italien.

<sup>3</sup> Ordentliche Professorin, Dental School, Sapienza University, Rom, Italien.

<sup>4</sup> Ordentlicher Professor und Chefarzt, Dental School, University of Chieti, Chieti, Italien.

<sup>5</sup> Ordentlicher Professor und Chefarzt, Department of Odontology, IRCCS, Galeazzi Institute, University of Milan, Mailand, Italien.

Korrespondenz an: Dr. Tiziano Testori, Section of Implant Dentistry und Oral Rehabilitation, IRCCS, Galeazzi Institute, Via Riccardo Galeazzi, 4, 20161 Mailand, Italien. E-Mail: info@tiziano-testori.it

Derzeit besteht ein zunehmender Bedarf an Knochentransplantaten. Dabei ist jedoch die Verfügbarkeit von autogenem Knochen, der auch weiterhin als Goldstandard bei Knochenregenerationsverfahren gilt, oft klinisch eingeschränkt. Daher werden alternative Quellen von Knochen benötigt, dessen physikalische und chemische Eigenschaften denen des menschlichen Knochens ähneln.

Menschlicher Knochen besteht aus einem organischen Anteil, der überwiegend Zellen und Blutgefäße enthält, und aus einem anorganischen Anteil, der vor allem aus Hydroxylapatitkristallen (HA-Kristallen) besteht. HA lässt sich aus den Knochen von Menschen und Tieren oder Korallen gewinnen oder synthetisch erzeugen. Mit seiner typischen porösen dreidimensionalen Struktur dient es als Platzhalter und als Matrix und ermöglicht das Einwachsen osteogener Zellen und Gefäße zur Knochenneubildung<sup>1–6</sup>. HA ist fest in verschiedenen Größen oder porös mit unterschiedlicher Porengröße erhältlich.

Ein ideales Transplantatmaterial sollte biokompatibel, nicht toxisch, röntgendicht, steril und preiswert sein, ausgezeichnete mechanische Eigenschaften besitzen und in unterschiedlichen Formen zur Verfügung



stehen, um für alle klinischen Indikationen geeignet zu sein. Vor allem sollte es aber die Knochenbildung durch Osteogenese, Osteoinduktion und -konduktion fördern<sup>4-7</sup>. Die Blutversorgung ist für das Transplantatüberleben entscheidend. Osteokonduktion bezeichnet die Fähigkeit eines Transplantatmaterials zur Lenkung des Knochenwachstums entlang seiner Oberfläche. Das Einwachsen von Knochen wird durch Poren im Transplantat gefördert<sup>2, 4, 5, 8</sup>. Durch einen hohen Porenanteil erreichen viele mesenchymale Zellen und Osteoblasten den Ort der Knochenregeneration. Ein weiterer für die Osteogenese wichtiger Faktor ist die Porengröße<sup>2, 5, 9</sup>. Kleine Poren begünstigen ein hypoxisches Milieu und induzieren die Bildung von Knorpel vor der Osteogenese, während große, gut vaskularisierte Poren direkt zur Osteogenese führen<sup>10</sup>. Weiterhin unklar ist, wie der Mechanismus des Knocheneinwachsens in poröse Scaffolds abläuft. Manche Autoren legen die minimale Porengröße für das Einwachsen von Knochen auf etwa 100 µm fest<sup>8</sup>, während andere davon ausgehen, dass Makroporen bis zu 100 µm für das Einwachsen von Knochen ausreichen. Dabei sind größere Makroporen in der ersten Heilungsphase besser geeignet<sup>9</sup>. Auch Makroporen von bis zu 300 µm wurden vorgeschlagen<sup>11</sup>. Außerdem wurde beobachtet, dass die Menge des einwachsenden Knochens proportional zur Porengröße zunimmt<sup>8, 9</sup>. Man geht davon aus, dass die Morphologie, der Anteil und die Interkonnektivität der Poren für ein schnelleres Einwachsen von Knochen sorgen<sup>12</sup>. Dies beeinflusst die Primär- und Sekundärstabilität von Implantaten<sup>13</sup>. Ähnlich wie andere Biokeramiken ist auch HA spröde und kann hohen Kompressionskräften widerstehen, bricht aber leicht bei Torsion oder

Biegung. Die mechanischen Eigenschaften eines Knochenersatzmaterials hängen mit seiner Porenanzahl, Struktur sowie mit der Größe und Dicke seiner Trabekel zusammen<sup>14</sup>. Materialien mit einem hohen Anteil interkonnektierter Poren fördern ein rascheres Einwachsen von Knochen, während dichtere Keramiken bessere mechanische Eigenschaften aufweisen. Viele Autoren<sup>2-5, 14-16</sup> haben die Bedeutung der Interkonnektivierung von Poren betont, die vor allem in der frühen Einheilphase für die Geschwindigkeit der Knochenneubildung wichtig zu sein scheint. Eine hohe Konnektivität dürfte die Osseointegration beschleunigen.

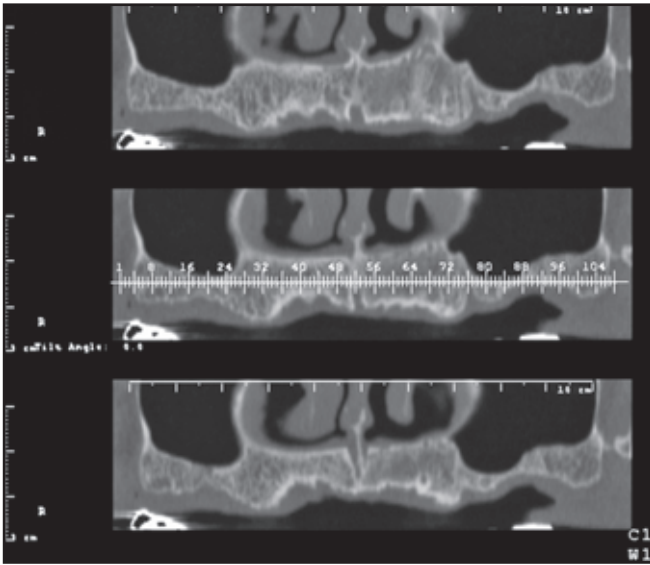
Am häufigsten werden in der Klinik Xenografts als Transplantate eingesetzt. Sie sind bovinen, porcinen oder equinen Ursprungs und müssen vollständig deproteinisiert werden, um immunologische Probleme und die Übertragung von Prionen, Viren usw. zu vermeiden. Die Deproteinisierung erfolgt chemisch mit organischen Lösungsmitteln (Phenolen und Ethylenglykol) und durch Wärmebehandlung bei Temperaturen bis zu 300 °C (nicht gesinterte Materialien; Bio-Oss, Geistlich) oder zur Kalzinierung des Materials bei Temperaturen von 600 bis 900 °C, sodass Höchstwerte von 1000 bis 1200 °C erreicht werden (gesinterte Materialien; BonAP, Endobon, Biomet 3i). Anschließend bleibt ein karbonisiertes HA zurück, das dem menschlichen Knochen ähnlich ist. Bei der Verwendung von deproteinisierten bovinen Knochentransplantaten wurden weder antigene oder immunogene entzündliche Reaktionen noch eine lokale oder systemische Toxizität beobachtet. Offen bleibt jedoch die Frage zur Resorbierbarkeit dieses Xenografts. In manchen Tierstudien wurde eine extensive Resorption beschrieben<sup>17</sup>, in anderen hingegen nur eine leichte<sup>18</sup> oder gar keine Resorption<sup>19</sup>.

In dem vorliegenden Fallbericht wird die Knochenneubildung nach einem Sinuslift mit gesintertem bovinem porösem HA untersucht.

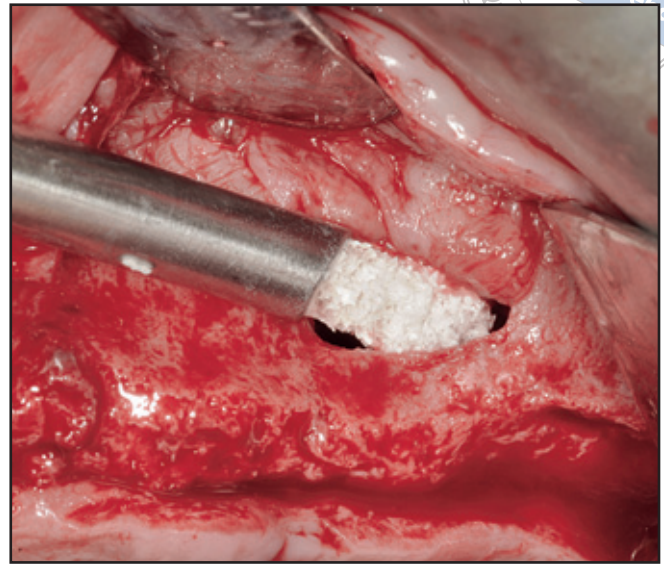
## Material und Methode

In der School of Dentistry, IRCCS, Galeazzi Institute, Mailand, Italien, stellte sich eine gesunde 58-jährige Frau zur Implantatbehandlung vor. Sie klagte über funktionelle und psychische Beschwerden durch die Vollprothese, die sie erst seit kurzer Zeit trug. Die medizinische Anamnese war unauffällig. Die zahnmedizinische Anamnese ergab, dass die Patientin wegen einer Parodontalerkrankung in Kombination mit endodontischen und restaurativen Problemen der früheren Brücke im Oberkiefer keine Zähne mehr hatte. Es erfolgte eine umfassende extra- und intraorale Untersuchung mit Anfertigung eines einartikulierten Modells und Röntgenaufnahmen (Panoramaröntgenaufnahmen und Computertomografie [CT]) (Abb. 1). Nach der Besprechung mehrerer Behandlungsoptionen mit der Patientin fiel die Entscheidung auf die Option, die ihre ästhetischen Erwartungen an eine komplette Oberkieferrestauration am ehesten erfüllen würde: ein bilateraler Sinuslift mit Sofortimplantation und horizontaler Alveolarkammexpansion.

Beim ersten operativen Eingriff wurde zunächst ein Vollschichtlappen gebildet und anschließend ein bilateraler Sinuslift vorgenommen. Dazu wurde deproteinisierter boviner Knochen mit einer Porengröße von 500 bis 1000 µm (Endobon, Abb. 2) verwendet. Gleichzeitig wurde die vestibuläre Implantatdehiszenz mit demselben Transplantatmaterial behoben und anschließend mit einer resorbierbaren Membran (Osseoguard, Biomet 3i) abgedeckt. Endo-



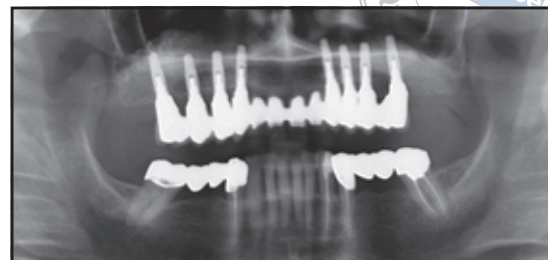
**Abb. 1** CT mit hyperpneumatizierten Kieferhöhlen.



**Abb. 2** Einbringen des Transplantats in die Kieferhöhle.

bon ist eine HA-Keramik, die bei einem Hochtemperaturprozess (etwa 1200 °C)<sup>20, 21</sup> durch hydrothermale Entfettung und Kalzinierung aus boviner Spongiosa gewonnen wird<sup>22</sup>. Es besteht aus partiell karboniertem HA mit kleinen ionischen Verunreinigungen<sup>12</sup>. Es wird durch die Oxidation von Stickstoff und Kohlenstoff mittels Pyrolyse (für 24 Stunden bei 450 bis 550 °C und dann für fünf Stunden bei 700 bis 900 °C) hergestellt. Anschließend werden alle organischen Strukturen entfernt<sup>22</sup>. Durch Sinterung (bei etwa 1200 °C für fünf Stunden) entsteht aus mehr als 95 % des HA eine kristalline Struktur<sup>1, 22, 23</sup>. Die endgültige Porosität des Materials liegt zwischen 30 und 80 %<sup>13</sup>. Die Heilung nach dem Eingriff verlief unproblematisch. Neun Monate postoperativ wurden CT-Scans angefertigt. Anschließend wurde die Patientin zum Zweiteingriff einbestellt. Mit einer krestalen palatinalen

Inzision wurde ein Vollschichtlappen gebildet, um das keratinisierte Gewebe im vestibulären Bereich zu augmentieren. Die Entscheidung fiel auf einen Vollschicht- und nicht auf einen Teilschichtlappen, weil zur Entnahme der beiden Knochenbiopsate (mit Einwilligung der Patientin) für die histologische Untersuchung die vestibuläre Knochenplatte freigelegt werden musste. Die beiden Biopsate wurden mit einem Meißel aus dem Bereich der horizontalen Regeneration entnommen, mit Kochsalzlösung gereinigt, in ein steriles Röhrchen mit 10%iger gepufferter Formalinlösung gegeben und zur histologischen Untersuchung in ein Labor geschickt. Die Knochendefekte wurden mit deproteinisiertem bovinem Knochen aufgefüllt und mit einer resorbierbaren Membran abgedeckt. Nach einer weiteren Heilungsphase von zwei Monaten begann die prothetische Phase, während der die einzel-



**Abb. 3a und b** Postoperatives (links) klinisches Bild und (rechts) Panoramaröntgenaufnahme der definitiven Abutments und der implantatgetragenen Vollrestauration.

nen Aufbauten und eine definitive Restauration eingegliedert wurden (Abb. 3a und b).

#### *Probenverarbeitung*

Die Proben wurden mit dem Precise 1 Automated System (Assing) zu dünnen Schliffpräparaten verarbeitet. Anschließend wurden sie in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert und in Glycolmethacrylatharz eingebettet (Technovit 7200 VLC, Heraeus Kulzer). Nach der Polymerisierung wurden die Proben in Längsrichtung entlang ihrer Hauptachse mit einer hochpräzisen Diamantscheibe in etwa 150 µm dicke Scheiben geschnitten und auf etwa 30 µm Dicke heruntergeschliffen. Von jeder Probe wurden drei Präparate angefertigt und mit basischem Fuchsin und Toluidinblau angefärbt. Zur Evaluation der Knochenmineralisierung erfolgte eine Doppelfärbung mit von Kossa und saurem Fuchsin; ein Präparat wurde nach dem Polieren für 30 Minuten in Silbernitrat gelegt und dem Sonnenlicht ausgesetzt. Die Präparate wurden mit Lei-

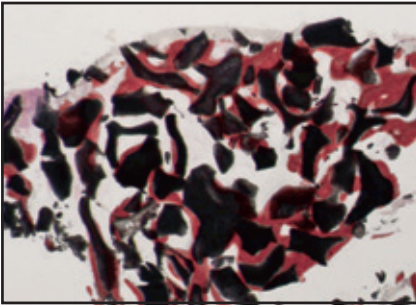
tungswasser abgespült, getrocknet, für fünf Minuten in basisches Fuchsin eingetaucht, gewaschen und eingespannt.

#### *Histomorphometrie*

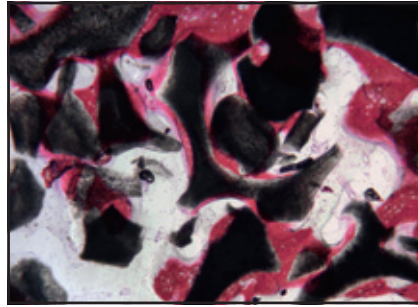
Mithilfe eines Lichtmikroskops (Laborlux S, Leitz), das mit einer hochauflösenden Videokamera (3CCD KY-F55B, JVC), einem Monitor und einem Computer (Intel Pentium III 1200 MMX, Intel) verbunden war, wurden die Anteile von restlichem Transplantat-Biomaterial, neugebildetem Knochen und Knochenmarkräumen ermittelt. Dieses optische System war an eine Digitalisierungseinheit (Matrix Vision) und ein histometrisches Software-Paket mit Bildfassung (Image-Pro Plus 4.5, Media Cybernetics) angeschlossen.

#### **Ergebnis**

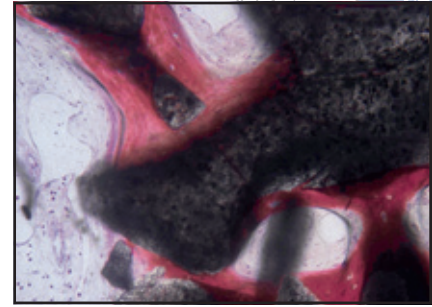
Bei niedriger Vergrößerung waren die Partikel des Biomaterials leicht zu erkennen, ebenso der neugebildete Knochen an der Oberfläche der



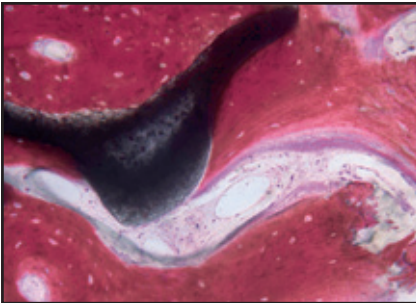
**Abb. 4** Histomorphometrie des Biopsats. Am Interface der meisten Biomaterial-Partikel ist neugebildeter Knochen erkennbar (Toluidinblau und saures Fuchsin, Vergrößerung x 8).



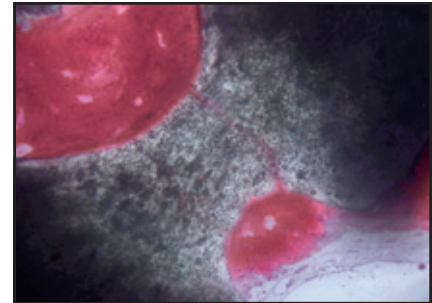
**Abb. 5** Die meisten Partikel sind vollständig von Knochen bedeckt. Die Knochen trabekel bilden Brücken zwischen den Partikeln (Toluidinblau und saures Fuchsin, Vergrößerung x 40).



**Abb. 6** Es gibt keine Spalten am Interface zwischen dem neugebildeten Knochen und dem Transplantat. Der Knochen hat überall engen Kontakt mit dem Biomaterial (Toluidinblau und saures Fuchsin, Vergrößerung x 100).



**Abb. 7** (links) Es gibt keine Spalten oder Bindegewebe am Knochen-Biomaterial-Interface (Toluidinblau und saures Fuchsin, Vergrößerung x 100).



**Abb. 8** (rechts) Große osteozytäre Lakunen, die für erst kürzlich mineralisiertes Gewebe typisch sind (Toluidinblau und saures Fuchsin, Vergrößerung x 200).

meisten Partikel (Abb. 4). Die Partikelgröße variierte erheblich. Die meisten Partikel waren vollständig von Knochen bedeckt (Abb. 5). An der Oberfläche des Biomaterials fanden sich keine Anzeichen einer Resorption; zwischen den Partikeln hatten sich Brücken aus Knochen trabekeln gebildet (Abb. 6). Bei höherer Vergrößerung fanden sich am Knochen-Biomaterial-Interface weder Spalten noch zwischengelagertes Bindegewebe (Abb. 7). Nur wenige Partikel waren von Osteoblasten umgeben. An der knochenfreien Oberfläche der Transplantatpartikel fanden sich weder Makrophagen noch Osteoklasten. Nahe der Oberfläche der

meisten Partikel fanden sich Osteozyten (Abb. 8). Im Bereich der Partikel war kein entzündliches Infiltrat vorhanden und auch keine fibröse Kapsel. Die Histomorphometrie ergab einen Anteil von  $25,1 \pm 2,3$  % neugebildetem Knochen,  $37,3 \pm 1,1$  % verbliebenen Transplantatpartikeln und  $38,5 \pm 3,1$  % Markräumen.

### Diskussion

Endobon wird durch eine Hochtemperaturbehandlung von organischen Komponenten befreit, um immunologische und allergische Reaktionen zu verhindern. Nach der

Behandlung bewahrt das HA seine Trabekelstruktur und die Mineralmatrix, die physikalisch und chemisch mit der mineralisierten Matrix des menschlichen Knochens vergleichbar sind, und weist ein dreidimensionales interkonnektierendes System aus Mikro- und Makroporen auf<sup>12</sup>. Die offene Porenstruktur<sup>12</sup> enthält zwei Arten von Mikroporen: vereinzelte runde Mikroporen  $< 3 \mu\text{m}$ , die verstreut im Keramikgerüst liegen und vermutlich bei der Sinterung entstehen, und ovale Mikroporen  $> 3 \mu\text{m}$ , die vermutlich aus miteinander verbundenen, erhaltenen osteozytären Lakunen der ursprünglichen knöchernen Mikrostruktur hervorgehen.

Die erste Art der Mikroporen kommt etwas häufiger vor als die zweite.

Eine poröse Substanz bei Verfahren zur Knochenregeneration einzusetzen, ist sinnvoll, weil sich um poröse Implantate durch die mechanische Verzahnung infolge der Gewebepenetration eine dünnere fibröse Kapsel bildet<sup>16</sup>. Endobon besitzt eine Dichte von 0,35 bis 1,44 g/cm<sup>3</sup>. Die chemische Analyse zeigte, dass der natürliche Apatitvorläufer von Endobon nicht zu reinem HA konvertiert wird, sondern viele der ionischen Bestandteile des Knochenminerals zurückhält, vor allem Karbonat, Natrium und Magnesiumionen<sup>12</sup>. Bei der Analyse der Mikro- und Makrostruktur wies das Gerüst dieses Biomaterials Spuren des osteozytären lakunären Systems auf, das seine poröse Struktur ausmacht. Endobon Granulat ist in zwei Korngrößen erhältlich (500 bis 1000 µm und 1000 bis 2000 µm) sowie in verschiedenen Packungsgrößen (0,5, 1,0 und 2,0 ml mit kleiner Korngröße sowie 2,0, 5,0 und 8,0 ml mit größerer Körnung). Die Partikel fördern eine raschere Integration<sup>24</sup> und vergrößern den Oberflächenkontakt zwischen Transplantat und humanem, lebendem Knochen. Dieses Biomaterial wird seit 1992 in der Orthopädie bei vielen Knochenkrankheiten (Zysten und Tumoren) und Knochenverletzungen (Brüchen und Totalendoprothesen) bei Transplantationen verwendet. Als Knochenersatzmaterial erzielte Endobon eine hohe klinische Erfolgsrate, was radiologisch<sup>1, 24, 25</sup> sowie mithilfe der Magnetresonanztomografie<sup>21-26</sup> und Szintigrafie<sup>1</sup> bestätigt wurde. Beschrieben sind positive Ergebnisse für bis zu fünf Jahre postoperativ<sup>25</sup>. Zeitpunkt und Art der Transplantatintegration ähneln denen von natürlichem Knochen nach einer Fraktur: Diese wird zunächst mit einem Blutkoagulum aufgefüllt, in das dann Gefäße, Mesenchymzel-

len, Osteoblasten und Fibroblasten einwandern. Das Einsprossen von neuem Knochen beginnt nach zwei Wochen und dauert sechs Monate; die vollständige Heilung dauert 12 Monate. Mehrere Autoren<sup>27</sup> haben bei Verwendung von Endobon eine ähnliche Heilung wie nach einer Knochenfraktur beschrieben. Das Einsprossen von Knochen war überwiegend 10 Tage bis fünf Wochen nach der Implantation zu beobachten.

Die hier vorgestellten Ergebnisse belegen die Biokompatibilität und Osteokonduktivität dieses Biomaterials. Studien<sup>3-5</sup> mit anderen HA-Typen ermittelten bei der Verwendung von korallinem HA (mittlere Porengröße 230 µm) und synthetischem HA (Porengröße etwa 10 µm) eine geringere Knochenneubildung und eine marginale knöcherne Integration mit einer unvollständigen Knochenpenetration im Implantatzentrum<sup>4-6</sup>. In einer Kaninchenstudie fanden sich sechs Monate nach der Implantation Makrophagen und Osteoklasten auf den Oberflächen eines korallinen porösen HA-Implantats<sup>5</sup>. In den Präparaten der vorliegenden Studie fanden sich hingegen weder Osteoklasten noch Makrophagen. Die stärkere Knochenneubildung in den hier vorgestellten Präparaten beruht vermutlich auf den besseren mechanischen Eigenschaften des Biomaterials<sup>27</sup>.

### Schlussfolgerungen

Die ausgezeichneten Eigenschaften von Endobon beruhen wahrscheinlich auf der besonderen porösen Mikrostruktur seines HAs mit einem hohen Anteil interkonnektierender Mikroporen. Diese fördern das Einwandern osteogener Zellen und das Einsprossen von Gefäßen, sodass das Transplantat schneller und einfa-

cher integriert wird. Die offenen Makroporen ähneln denen von Spongiosa und fördern die vollständige Infiltration mit Knochen, Knochenmark und Blutgefäßen<sup>12, 14, 16</sup>. Endobon HA dient als Gerüst für Zellen und Gefäße und besitzt osteokonduktive Eigenschaften<sup>12, 14, 23</sup>. Das Ausmaß seiner Porosität scheint für die Inkorporation des Transplantats wichtig zu sein und spielt vermutlich bei der primären und sekundären Stabilisierung der Transplantatpartikel eine entscheidende Rolle<sup>13</sup>. Die Verbindungen der großen Poren und die Interkonnektivität des HAs sind vor allem in der frühen Heilungsphase wichtige Eigenschaften, da sie das Einwandern von Zellen und Nährstoffen fördern und damit auch die Knochenneubildung und Transplantatintegration begünstigen<sup>2, 4, 5, 12, 14</sup>.

### Literatur

1. Baer W, Schaller P, Carl HD. Spongy hydroxyapatite in hand surgery—A five year follow-up. *J Hand Surg Br* 2002;27: 101-103.
2. Eggli PS, Müller W, Schenk RK. Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution. *Clin Orthop Relat Res* 1988;(232):127-138.
3. Günther KP, Scharf HP, Pesch HJ, Puhl W. Integration properties of bone substitute materials. Experimental studies on animals [in German]. *Orthopäde* 1998; 27:105-117.
4. Holmes R, Mooney V, Bucholz R, Tencer A. A coralline hydroxyapatite bone graft substitute. Preliminary report. *Clin Orthop* 1984;(188):252-262.
5. Kühne JH, Bartl R, Frisch B, Hammer C, Jansson V, Zimmer M. Bone formation in coralline hydroxyapatite. Effects of pore size studied in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1994;65:246-252.

6. Renooij W, Hoogendoorn HA, Visser WJ, et al. Bioresorption of ceramic strontium-85-labeled calcium phosphate implants in dog femora. A pilot study to quantitate bioresorption of ceramic implants of hydroxyapatite and tricalcium orthophosphate in vivo. *Clin Orthop Relat Res* 1985;(197):272-285.
7. Isaksson S. Aspects of bone healing and bone substitute incorporation: An experimental study in rabbit skull bone defects. *Swed Dent J Suppl* 1992;84:1-46.
8. Klawitter JJ, Bagwell JG, Weinstein AM, Sauer BW. An evaluation of bone growth into porous high density polyethylene. *J Biomed Mater Res* 1976;10:311-323.
9. Daculsi G, Passuti N. Effect of the macroporosity for osseous substitution of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials* 1990;11:86-87.
10. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials* 2005;26:5474-5491.
11. Gauthier O, Bouler JM, Aguado E, Pilet P, Daculsi G. Macroporous biphasic calcium phosphate ceramics: Influence of macropore diameter and macroporosity percentage on bone ingrowth. *Biomaterials* 1998;19:133-139.
12. Hing KA, Best SM, Bonfield W. Characterization of porous hydroxyapatite. *J Mater Sci Mater Med* 1999;10:135-145.
13. Gierse H, Donath K. Reactions and complications after the implantation of Endobond including morphological examination of explants. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999;119:349-355.
14. Hing KA, Best SM, Tanner KE, Bonfield W, Revell PA. Quantification of bone ingrowth within bone-derived porous hydroxyapatite implants of varying density. *J Mater Sci Mater Med* 1999;10:663-670.
15. Nakahara H, Goldberg VM, Caplan AL. Culture-expanded periosteal-derived cells exhibit osteochondrogenic potential in porous calcium phosphate ceramics in vivo. *Clin Orthop Relat Res* 1992;(276):291-298.
16. Hing KA, Best SM, Tanner KE, Bonfield W, Revell PA. Mediation of bone ingrowth in porous hydroxyapatite bone graft substitutes. *J Biomed Mater Res A* 2004;68:187-200.
17. Merx MA, Maltha JC, Freihofer HP, Kuijpers-Jagtman AM. Incorporation of particulated bone implants in the facial skeleton. *Biomaterials* 1999;20:2029-2035.
18. Piattelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G, Piattelli A. Bone reactions to an organic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: A histologic long-term report of 20 cases in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:835-840.
19. Valentini P, Abensur D, Densari D, Graziani JN, Hämmerle C. Histological evaluation of Bio-Oss in a 2-stage sinus floor elevation and implantation procedure. A human case report. *Clin Oral Implants Res* 1998;9:59-64.
20. Bareille R, Lafage-Proust MH, Fauchoux C, et al. Various evaluation techniques of newly formed bone in porous hydroxyapatite loaded with human bone marrow cells implanted in an extra-osseous site. *Biomaterials* 2000;21:1345-1352.
21. Werber KD, Brauer RB, Weiss W, Becker K. Osseous integration of bovine hydroxyapatite ceramic in metaphyseal bone defects of the distal radius. *J Hand Surg Am* 2000;25:833-841.
22. Schnettler R, Knöss PD, Heiss C, et al. Enhancement of bone formation in hydroxyapatite implants by rhBMP-2 coating. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009;90:75-81.
23. Le Guéhennec L, Layrolle P, Daculsi G. A review of bioceramics and fibrin sealant. *Eur Cell Mater* 2004;8:1-10.
24. Kehr P, Gosset F. Endobond as bone substitute in spine surgery. Preliminary study in 11 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2000;10:217-221.
25. Khodadadyan-Klostermann C, Liebig T, Melcher I, Raschke M, Haas NP. Osseous integration of hydroxyapatite grafts in metaphyseal bone defects of the proximal tibia (CT-study). *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2002;69:16-21.
26. Grimm J, Mueller-Huelsbeck S, Mueller M, Egbers HJ, Brinkmann G, Heller M. Evaluation of hydroxyapatite implants in vertebral bodies and extremities by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121:158-161.
27. Hing KA, Best SM, Tanner KE, Bonfield W, Revell PA. Biomechanical assessment of bone ingrowth in porous hydroxyapatite. *J Mater Sci Mater Med* 1997;8:731-736.