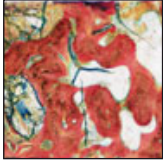


Histomorphometrische Evaluation von Calciumphosphosilikat-Putty als Knochenersatzmaterial in Extraktionsalveolen



Georgios A. Kotsakis, DDS¹
Frédéric P. C. Joachim, DDS, MSc²
Stephen A. Saroff, DDS, MSD³
Lanka Mahesh, BDS, MBA, MS⁴
Hari Prasad, BS, MDT⁵
Michael D. Rohrer, DDS, MS⁶

In der hier vorgestellten Studie wurde die Knochenregeneration in 24 Extraktionsalveolen nach Transplantation mit einem alloplastischen Knochenersatzmaterial aus Calciumphosphosilikat-Putty untersucht. Aus 17 Extraktionsalveolen wurde vor der Implantation (fünf bis sechs Monate nach der Extraktion) eine Gewebeprobe zur histomorphometrischen Untersuchung entnommen. Die radiologische Analyse während der 5- bis 6-monatigen Heilungsphase nach der Zahnextraktion zeigte in allen Extraktionsalveolen röntgendichtes Gewebe. Die histomorphometrische Untersuchung erbrachte nach einer mittleren Heilungszeit von 5,7 Monaten einen mittleren Gehalt an vitalem Knochen von 31,76 % ($\pm 14,20$ %) und an residuellem Transplantatmaterial von 11,47 % ($\pm 8,99$ %). Der hohe Anteil von vitalem Knochen in den abgeheilten Alveolen in Kombination mit seiner fristgerechten Resorption zeigt, dass Calciumphosphosilikat-Putty zur ossären Regeneration von Extraktionsalveolen gut geeignet und verlässlich ist. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2014; 34: 225–231)

Eine Ridge Preservation zum Zeitpunkt der Extraktion ist für das ästhetische und funktionelle Langzeitergebnis der späteren Restauration entscheidend. Dabei spielt es keine Rolle, auf welche Art der unbezahnte Bereich letztlich versorgt wird^{1–3}. Für die Ridge Preservation wurden Autografts, Allografts, Xenografts und alloplastische Materialien verwendet^{4–6}. Schwierig ist dabei die Beurteilung des Interface zwischen Biomaterial und Wirtsgewebe⁷. Alloplastische bioaktive Knochenersatzmaterialien sind grundsätzlich dazu geeignet, dieses Interface zu verbessern⁸. Ein bioaktives Material erzeugt definitionsgemäß eine biologische Reaktion, verhindert Fibrosen im Operationsbereich und ermöglicht eine knöcherne Verbindung mit dem Wirtsknochen⁹. Glaskeramiken weisen in vitro eine derartige Biokompatibilität mit direktem Knochenkontakt auf¹⁰.

Materialien aus Calciumphosphosilikat (CPS) gelten als bioaktiv, da sie sich nach der Implantation physikalisch und chemisch auflösen¹¹. Ursache dafür ist die Freisetzung von Ionen aus dem Biomaterial und den Körpergeweben mit In-situ-Bildung von Hydroxylcarbonitapatit (HCA), das in Knochen umgebaut wird. Diese sogenannte Osteostimulation ergibt im Vergleich zu den osteokonduktiven Eigenschaften vieler Knochenersatzmaterialien ein signifikantes Kno-

¹ Assistenzarzt, Advanced Education Program in Periodontology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA.

² Privatpraxis, Lille, Frankreich.

³ Privatpraxis, Richmond, Virginia, USA.

⁴ Privatpraxis, New Delhi, Indien.

⁵ Senior Research Scientist und stellvertretender Direktor, Hard Tissue Research Laboratory, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA.

⁶ Professor und Leiter, Hard Tissue Research Laboratory, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA.

Korrespondenz an: Dr. Georgios A. Kotsakis, Advanced Education Program in Periodontology, University of Minnesota, 515 Delaware Street SE, Minneapolis, MN 55455, USA, E-Mail: kotsa001@umn.edu

©2014 by Quintessence Publishing Co Inc.

chenumbaupotenzial. Dieses Produkt wurde weiterentwickelt und ist als formbares Putty (Dental Putty, Nova-Bone) erhältlich, das aus vier Komponenten – zwei bioaktiven Komponenten, einem Additiv aus Polyethylenglykol und einem Bindemittel aus Glycerin – besteht. CPS-Putty erreichte bei verschiedenen Defektarten vielversprechende Ergebnisse, z. B. in Extraktionsalveolen und bei Knochenaugmentationen^{12,13}.

In der vorliegenden Multicenter-Studie wurde klinisch und histologisch die Effizienz von CPS-Putty bei der Ridge Preservation von Extraktionsalveolen untersucht. Außerdem wurden unerwünschte Ereignisse beim Einsatz von CPS-Putty erfasst.

Material und Methode

Bei 24 Patienten (11 Männer und 13 Frauen) im Alter von 25 bis 79 Jahren (mittleres Alter 51 Jahre) wurde in vier Privatpraxen eine Zahnextraktion mit Ridge Preservation durchgeführt. Alle Studienteilnehmer wurden zwischen Oktober 2009 und August 2011 gescreent und aufgenommen und unterzeichneten eine Einwilligungserklärung. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki von 1975 in der revidierten Fassung von 2000 durchgeführt.

Aufnahmekriterien waren: keine akute Parodontal- oder odontogene Krankheit, keine bestehende oder geplante Schwangerschaft, keine bekannte Krebserkrankung oder HIV-Infektion oder andere Krankheiten oder Behandlungen, die die Weich- und/oder Hartgewebeheilung beeinträchtigen. Auch Raucher, die mehr als 10 Zigaretten täglich konsumierten, wurden aufgenommen und ermutigt, von einer Woche vor bis vier Wochen nach der Operation nicht zu rauchen. Außerdem mussten die Patienten Extraktionsalveolen der Typen I oder II gemäß der Klassifikation nach Sa-

lama und Salama aufweisen¹⁴. Alveolen, die nach der Extraktion überwiegend defekte Wände aufwiesen (Typ III), wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Alle teilnehmenden Ärzte wurden vor Beginn der Patientenrekrutierung in einem Kurs kalibriert, um die Reproduzierbarkeit des klinischen Ridge-Preservation-Verfahrens sicherzustellen. Die Extraktionsalveolen wurden nach dem Ermessen des Operateurs entweder primär mit einem koronalen Verschiebelappen oder mithilfe der von Kotsakis et al.¹⁵ beschriebenen Plug-Technik verschlossen. Barriere-membranen wurden nicht verwendet.

Um die verbliebene Knochenstruktur so umfassend wie möglich zu erhalten, wurde die Extraktion möglichst atraumatisch durchgeführt. Dabei wurden alle Typ-III-Extraktionsalveolen mit signifikanten Defekten aus dieser Studie ausgeschlossen. Gemäß der in dieser Studie verwendeten Klassifikation wurde eine Alveole mit drei oder weniger Wänden als defekt mit schlechter vorhersagbarer Knochenregeneration eingestuft¹⁵. Nach sorgfältiger Kürettage wurden die Extraktionsalveolen mithilfe einer Spritze oder einer Kartusche mit CPS-Putty aufgefüllt. Nach dem Ermessen des Operateurs wurde das Putty mit einem Kollagenplug (Collaplug, Zimmer Dental) fixiert. Anschließend wurde die Alveole entweder nach der Plug-Technik verschlossen oder es wurde bukkal bis zur mukogingivalen Grenze ein mukoperiostaler Vollschichtlappen mobilisiert und ein Entlastungsschnitt durchgeführt, um den Lappen nach koronal verschieben und die Wunde spannungsfrei verschließen zu können. Im ersten Fall wurde der Kollagenplug mit einer horizontalen oder einer Achternaht mit 4-0 Vicrylfäden verschlossen. Im zweiten Fall wurde der primäre Wundschluss mit Einzelknopfnähten aus demselben Nahtmaterial durchgeführt. Prä- und postoperativ wurden keine An-

tibiotika gegeben und alle Patienten spülten nach dem Eingriff den Mund mit 0,12 % Chlorhexidin. Prä- und sofort postoperativ wurden Röntgenaufnahmen angefertigt. Bei den postoperativen Kontrolluntersuchungen nach sieben und 14 Tagen sowie nach vier Wochen wurde die Wundheilung überprüft und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Nach einer Heilungszeit von fünf bis sechs Monaten wurde bei den Patienten, die sich für eine Implantation in die klinisch abgeheilten Alveolen entschieden hatten, eine Freilegungsoperation durchgeführt. Dabei wurde der regenerierte Knochen klinisch evaluiert und vor der Implantation mit einem Trepanbohrer mit einem Innendurchmesser von 2,7 bis 3,0 mm aus den abgeheilten Defekten eine Knochenprobe entnommen. Die Biopsate wurden zur späteren histomorphometrischen Analyse in neutral gepuffertem 10 % Formalin fixiert.

Histomorphometrische Analyse

Die histomorphometrische Untersuchung wurde in der Abteilung für Pathologie der Universität Minnesota in Minneapolis, Minnesota, USA, durchgeführt. Zunächst wurden die Proben über neun Tage in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert. Anschließend wurden sie mit lichthärtendem Einbettkunststoff (Technovit 7200 VLC, Kulzer) infiltriert. Nach 20-tägiger Infiltration unter konstantem Schütteln bei normalem Umgebungsdruck wurden die Proben eingebettet, bei 450 nm lichtgehärtet (Probentemperatur immer < 40 °C) und dann geschnitten und geschliffen¹⁶. In einem Trennschleifsystem (EXAKT Technologies) wurden Scheiben mit einer Schichtdicke von 150 µm angefertigt, die in einem Mikroschleifsystem mit Schleifpapier zunehmender Körnung (800

bis 2400) auf eine Dicke von 45 bis 65 µm heruntergeschliffen wurden. Die abschließende Politur erfolgte mit Aluminiumoxidpaste mit einer Körnung von 0,3 µm. Die Schnittpräparate wurden mit Stevenel-Blau und van-Gieson-Pikrofuochsin gefärbt und zur histologischen Untersuchung unter dem Lichtmikroskop und Polarisationsmikroskop mit einem Deckglas abgedeckt. Die Proben wurden bei derselben Vergrößerung mit einem Mikroskop (Zeiss Axiolab, Carl Zeiss MicroImaging) und einer Digitalkamera (Coolpix 4500, Nikon) digitalisiert. Die histomorphometrischen Messungen wurden mit einer Kombination aus mehreren Programmen (Adobe Photoshop, Adobe Systems; NIH Image, National Institutes of Health) abgeschlossen. Evaluiert wurden die Gesamtfläche der Probe, der Anteil des neugebildeten Knochens und der Anteil des verbliebenen Transplantatmaterials. Der übrige Bereich bestand aus Weichgewebe oder war leer. Von jedem Stanzzyliner wurde ein Schnitt möglichst aus dem zentralen Bereich untersucht.

Ergebnisse

Bei jedem Patienten wurde eine Extraktionsalveole behandelt. Insgesamt wurden damit 24 Extraktionsalveolen untersucht, von denen 12 im Oberkiefer lagen (sieben im Frontzahn- und fünf im Seitenzahnbereich). Die übrigen Extraktionsalveolen befanden sich in der Position der unteren Molaren. Die Alveolen wurden mit 0,5 bis 1,0 ml Putty aufgefüllt; bei einwurzeligen Zähnen waren nie mehr als 0,5 ml CPS-Putty erforderlich. Die Heilung verlief in allen Fällen ereignislos. Die sonst häufig bei Extraktionsalveolen angegebenen Komplikationen, wie Blutung, Wunddehiszenz, postoperative Schmerzen und/oder alveoläre Osteitis (trockene Alveole), traten nicht auf.

Fünf bis sechs Monate nach der Extraktion (mittlere Beobachtungsdauer 5,7 Monate) entschieden sich 17 Patienten für eine Implantation. Vier waren leichte Raucher. Klinisch waren alle Extraktionsalveolen mit dichtem Knochen ausgefüllt, ohne dass verbliebenes Biomaterial zu erkennen war. Die meisten Alveolen wiesen koronal an der fazialen Wand eine leichte Eindellung auf, es war aber ausreichend viel Knochen für eine Implantation vorhanden. Die transplantierten Bereiche ähnelten klinisch dem Nachbarknochen, waren tiefrot und bluteten bei der Osteotomie als Zeichen der Vaskularisierung (Abb. 1 bis 3). Bei der Präparation des Implantatbetts ähnelte die Konsistenz des regenerierten Knochens abhängig von der Lokalisation dem Typ D2 bis D3. Die radiologische Untersuchung bestätigte die vollständige Füllung der Extraktionsalveolen mit röntgendichtem Gewebe. Das trabekuläre Muster der regenerierten Bereiche ähnelte dem Muster des angrenzenden nativen Knochens.

Unter dem Lichtmikroskop fanden sich in allen Proben Reste der Transplantatpartikel, die meist von Geflechtknochen und Osteoid sowie gelegentlich von einem dichten, zellreichen Bindegewebe umgeben waren. Oft fand sich in der Peripherie des neugebildeten Knochens ein breiter Saum aus grün anfärbendem Osteoid. Dieser Befund passt zu einer aktiven Knochenneubildung, die in dieser Studie auch noch nach einer Heilungszeit von fünf bis sechs Monaten nachweisbar war. Viele Bereiche des neugebildeten Knochens wiesen als Zeichen der Knochenreife Haverskanäle mit gut ausgebildeten Osteonen auf. Die Vitalität des neugebildeten Knochens war daran zu erkennen, dass keine leeren Knochenlakunen vorhanden waren. In der histomorphometrischen Evaluation betrug der mittlere Gehalt an vitalem Knochen $31,76 \pm 14,2 \%$ und an residuellem

Transplantat $11,47 \pm 8,99 \%$ (Tabelle 1). Der Anteil des neugebildeten Knochens unterschied sich nicht signifikant zwischen den Bereichen, die mit der Plug-Technik oder mit einem primären Lappenschluss verschlossen worden waren (Abb. 4 und 5). In keiner der verarbeiteten Knochenproben fanden sich Entzündungszellen und alle wiesen ein gesundes Knochenangebot auf.

Diskussion

Die einzelnen Schritte und die Kinetik der Oberflächenreaktionen von CPS und Knochen wurden in vitro ausführlich untersucht^{17,18}. Sie finden in einem Zeitraum von zwei bis vier Tagen statt¹⁹, da sich innerhalb kürzester Zeit nicht differenzierte Zellen an der Oberfläche des Biomaterials anheften und es anschließend zur Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten kommt²⁰. Nach der Implantation geben die kleineren CPS-Partikel Calcium und Phosphat in den Bereich ab. Im Laufe einer Woche wird das Bindemittel absorbiert und die größeren CPS-Partikel dem Blut ausgesetzt. Beim Bruch der Silizium-Sauerstoff-Bindungen wird Kieselsäure freigesetzt, die auf der Partikeloberfläche ein negativ geladenes Gel bildet. Nach wenigen Stunden wird in dem Gel Calciumphosphat produziert, das zu einer neuen Apatitschicht auf der Oberfläche kristallisiert und eine direkte chemische Bindung mit dem Wirtsknochen eingeht^{21,22}. Die Apatitschicht stimuliert die Knochenvorläuferzellen zur Produktion von Transforming Growth Factor, indem sie Silizium an der Glasoberfläche freisetzt²². Histologisch fand sich zwischen den CPS-Partikeln als Zeichen einer ausgeprägten Knochenneubildung trabekulärer Knochen mit Osteozyten in den Lakunen sowie Markräumen in den neuen Knochenstrukturen. Das Ausmaß der trabekulären



Abb. 1 Initialer Befund eines 46-jährigen Patienten mit einem nicht erhaltungswürdigen unteren zweiten Prämolaren (Wurzelfraktur). Geplant war eine Exzision mit anschließender Ridge Preservation.

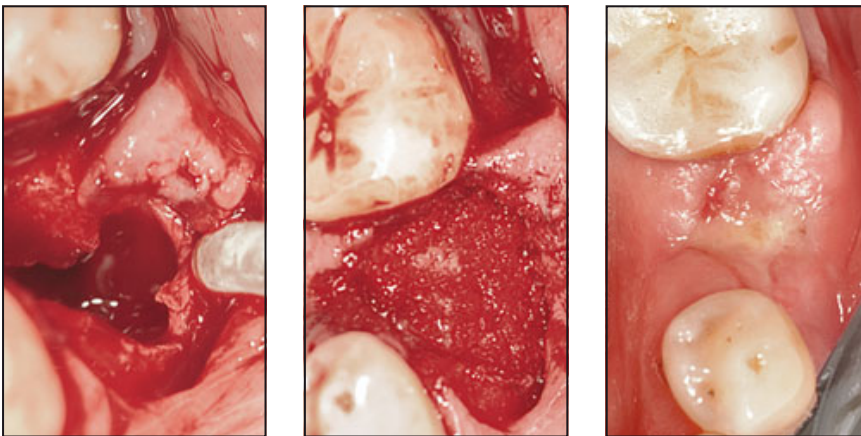


Abb. 2 Okklusalanalysen (a) einer Extraktionsalveole, (b) des Auffüllens der Alveole mit CPS-Putty und (c) der Heilung 2 Wochen postoperativ.



Abb. 3 Okklusalanalysen des Alveolarkammes (a) einen Monat postoperativ, (b) 4 Monate postoperativ und (c) bei der Implantation. Durch den Erhalt des Alveolarkammvolumens konnte ein Implantat gesetzt werden, das von mindestens 1 mm Knochen umgeben ist.

Knochenneubildung zwischen den CPS-Partikeln passt zu früheren histologischen Ergebnissen, die in Tierversuchen nach einem ähnlichen Zeitraum beobachtet wurden^{23,24}.

In mehreren Studien wurde die Effizienz von CPS-Putty bei der Regeneration von Knochen in humanen Extraktionsalveolen belegt. Eine aktuelle histologische Studie an 20 mit CPS-Putty behandelten Extraktionsalveolen erbrachte einen mittleren Gehalt an vitalem Knochen von 49,5 % ($\pm 20,7$ %). Nach einer Heilungszeit von 4,9 ($\pm 0,8$) Monaten fand sich ein Gehalt von 4,3 % ($\pm 7,8$ %) CPS-Partikeln¹². Eine andere histologische Studie zur Behandlung von 22 Extraktionsalveolen mit CPS-Putty zeigte nach einer Heilungszeit von fünf bis sechs Monaten ähnliche Ergebnisse auf (mittlerer Gehalt an vitalem Knochen: $48,2 \pm 6,8$ %)²⁵. Diese Werte passen zu den Resultaten der hier vorgestellten Studie, in der ein kleiner Anteil von residuellem Biomaterial in den abgeheilten Alveolen nachgewiesen wurde. Das erlaubt den Schluss, dass das alloplastische Knochenersatzmaterial CPS rasch und umfassend resorbiert wird.

In der vorliegenden Studie unterschied sich der Anteil des neugebildeten Knochens nicht zwischen den Extraktionsalveolen, die mit einem der beiden Socket-Preservation-Verfahren behandelt worden waren. Wie von Kotsakis et al. berichtet, ist eine Socket Preservation mit Plug-Technik in Extraktionsalveolen effizient, die nur geringe Wanddefekte aufweisen¹⁵. Sind die Knochenwände stark beschädigt, sollte eine Barrieremembran verwendet werden, um den Raum zu erhalten und das Einwandern von Weichgewebe zu verhindern¹⁵.

Weil Typ-III-Extraktionsalveolen¹⁴ aus dieser Studie ausgeschlossen waren, wurden keine Extraktionsalveolen mit ausgeprägter Wandererkrankung untersucht. Wie erwartet, führten beide Verfahren zu einem ähnlichen Anteil von neugebildetem Knochen in den Extraktionsalveolen.

Das Überleben der Implantate, die in CPS-transplantierte Bereiche gesetzt werden, ist zufriedenstellend. Eine Longitudinalstudie mit einer Beobachtungszeit von bis zu 44 Monaten nach der Belastung ermittelte für Implantate in abgeheilten, mit CPS behandelten Extraktionsalveolen bei Patienten mit unauffälliger medizinischer Vorgeschichte eine kumulative Erfolgsrate von 96,8 %²⁶.

In der vorliegenden Studie heilten die 24 behandelten Extraktionsalveolen komplikationslos. Auch an den 12 Unterkieferalveolen fanden sich keine Hinweise auf eine Osteitis. Der Grund dafür ist vermutlich, dass das Blutkoagulum in der Extraktionsalveole durch die hydrophilen Eigenschaften des CPS-Putty stabilisiert wurde. Dies unterstützt die Ergebnisse anderer Autoren, die nach der Transplantation von Extraktionsalveolen eine Abnahme der Inzidenz der alveolären Osteitis beschrieben²⁷.

Eine Einschränkung dieser Studie ist ihr Multicenter-Design. Obwohl die Interrater-Reliabilität durch Kalibrierungssitzungen erhöht wurde, könnten die relativ hohen Standardabweichungen der Knochenneubildung eine Folge der verschiedenen Operateure und Situationen sein.

Schlussfolgerung

In den Grenzen dieser Studie lässt sich festhalten, dass die osteostimulativen

Tabelle 1 Histomorphometrischer Anteil von vitalem Knochen, Mark und residuellem Transplantat in den jeweiligen Knochenproben			
Probennr.	Vitaler Knochen (%)	Mark (%)	Residuelles Transplantat (%)
1	50	45	5
2	55	43	2
3	39	58	3
4	54	44	2
5	17	58	25
6	13	59	28
7	18	60	22
8	39	54	7
9	19	61	20
10	32	64	4
11	40	54	6
12	29	63	8
13	30	50	20
14	47	50	3
15	14	76	10
16	25	66	9
17	19	61	21

Eigenschaften von CPS-Putty nach einer Heilungszeit von fünf bis sechs Monaten zu einem hohen Anteil von neugebildetem Knochen führen. Der hohe Anteil an vitalem Knochen in den abgeheilten Extraktionsalveolen und die rasche Resorption des Biomaterials zeigen, dass CPS-Putty für ein Ridge-Preservation-Verfahren mit

eventuell nachfolgender Implantation eine zuverlässige Alternative ist.

Danksagungen

Die Autoren danken NovaBone Products für die Bereitstellung eines Teils des Studienmaterials.

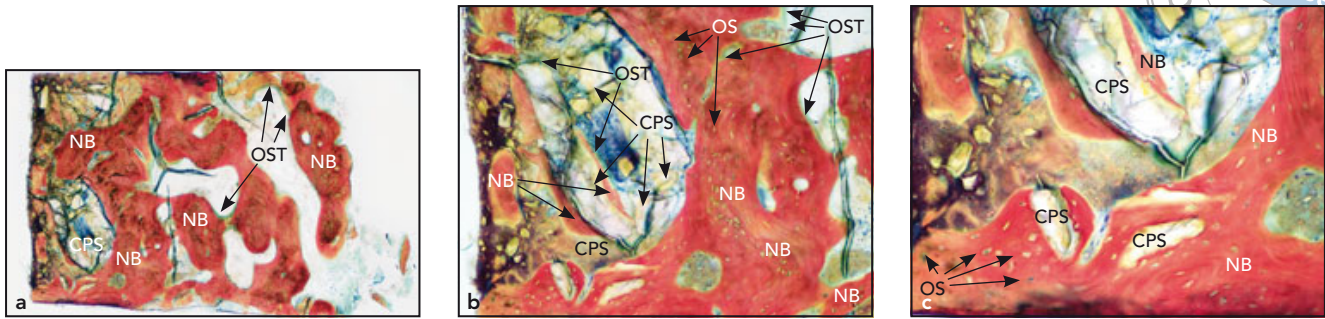


Abb. 4 Histomikrografie eines Stanzzyinders, der 162 Tage nach der Extraktion bei einem 49-jährigen Patienten entnommen wurde. Die koronale Seite liegt rechts. CPS = Calciumphosphosilikat, NB = neugebildeter Knochen, OST = Osteoid, OS = Osteozyten. (a) Es findet sich ein hoher Anteil von vitalem Knochen (50 %) mit einigen restlichen Transplantatpartikeln (5 %). Man erkennt das gute trabekuläre Muster mit gesundem Markgewebe. Der neugebildete Knochen und die kleinen, inkorporierten Transplantatpartikel sind gut abgrenzbar (Stevenel-Blau und van-Gieson-Pikrofuchsin; Vergrößerung x 40). (b) Neugebildeter Knochen auf der Oberfläche der restlichen CPS-Partikel mit Osteoid und Osteoblasten (blau gefärbte Zellen). In den neugebildeten Knochen sind reife Osteozyten eingebettet (Stevenel-Blau und van-Gieson-Pikrofuchsin; Vergrößerung x 100). (c) Osteoid an der Oberfläche der Transplantatpartikel mit unreifen Osteozyten (Stevenel-Blau und van-Gieson-Pikrofuchsin; Vergrößerung x 200).

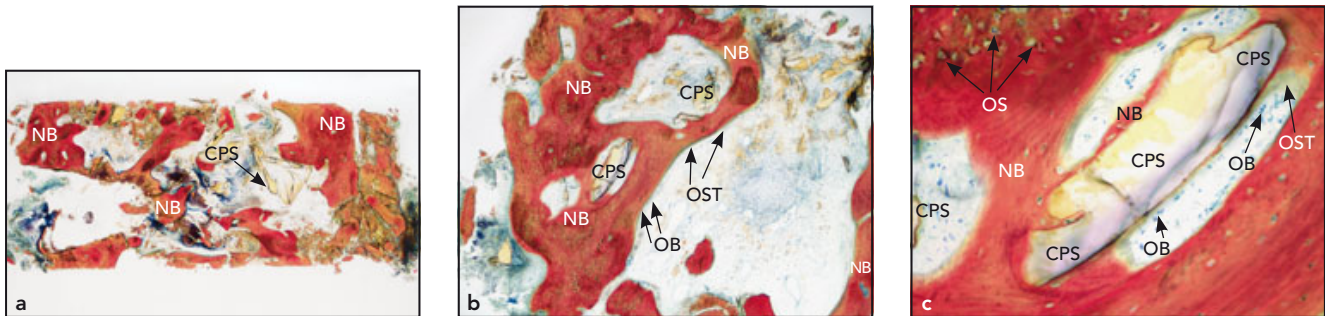


Abb. 5 Histomikrografie eines Stanzzyinders, der 5 Monate nach der Extraktion bei einem 64-jährigen Patienten entnommen wurde. Die koronale Seite liegt links. CPS = Calciumphosphosilikat, NB = neugebildeter Knochen, OST = Osteoid, OS = Osteozyten, OB = Osteoblasten. (a) Das Bild zeigt ein spongiöses Geflecht mit verstreuten Transplantatpartikeln. In der Peripherie des neugebildeten Knochens befindet sich ein breiter Saum aus grün anfärbendem Osteoid als Zeichen der Knochenneubildung auf den Transplantatpartikeln (Stevenel-Blau und van-Gieson-Pikrofuchsin; Vergrößerung x 20). (b) Bessere Darstellung der neugebildeten Spongiosa mit Osteoid und Osteoblasten an den verbliebenen CPS-Partikeln. Der übrige Teil der Probe besteht aus gesunden Markräumen, weiteren residuellen Transplantatpartikeln und Bindegewebe (Stevenel-Blau und van-Gieson-Pikrofuchsin; Vergrößerung x 40). (c) Diese starke Vergrößerung zeigt die Knochenbildung an der Oberfläche der Partikel, die in den Knochen eingebettet sind (Stevenel-Blau und van-Gieson-Pikrofuchsin; Vergrößerung x 200).

Literatur

1. Bartee BK. Extraction site reconstruction for alveolar ridge preservation. Part 1: Rationale and materials selection. *J Oral Implantol* 2001;27:187–193.
2. Lekovic V, Kenney E, Weinlaender M, et al. A bone regeneration approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction: Report of 10 cases. *J Periodontol* 1997;68:563–570.
3. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol* 1998;69:1044–1049.
4. Nemcovsky CE, Serfaty V. Alveolar ridge preservation following extraction of maxillary anterior teeth. Report on 23 consecutive cases. *J Periodontol* 1996;67:390–395.
5. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio Oss. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:137–143.
6. Stanley HR, Hall MB, Clark AE, et al. Using 45S5 bioglass cones as endosseous ridge maintenance implants to prevent alveolar ridge resorption: A 5-year evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:95–105.
7. Hench LL, West JK. Biological applications of bioactive glasses. *Life Chem Rep* 1996;13:187–241.
8. Anderegg CR, Alexander DC, Freidman M. A bioactive glass particulate in the treatment of molar furcation invasions. *J Periodontol* 1999;70:384–387.
9. Hench LL. Bioactive ceramics. In: Ducheyne P, Lemons J (eds). *Bioceramics: Material Characteristics Versus In Vivo Behavior*. New York: Annals NY Acad Sci, 1988:54–71.
10. Gross U, Strunz V. The interface of various glasses and glass ceramics with a bony implantation bed. *J Biomed Mater Res* 1985;19:251–271.
11. Hench LL, Splinter RJ, Allen WC, et al. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res* 1971;5:117–141.
12. Mahesh L, Salama MA, Kurtzman GM, Joachim FP. Socket grafting with calcium phosphosilicate alloplast putty: A histomorphometric evaluation. *Compendium Contin Educ Dent* 2012;33:109–115.
13. Kotsakis G, Chrepa V, Katta S. Practical application of the newly introduced natural bone regeneration (NBR) concept utilizing alloplastic putty. *Int J Oral Impl Clin Res* 2011;2:145–149.
14. Salama H, Salama M. The role of orthodontic extrusive remodeling in the enhancement of soft and hard tissue profiles prior to implant placement: A systematic approach to the management of extraction site defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1993;13:312–333.
15. Kotsakis G, Chrepa V, Marcou N, Prasad H, Hinrichs J. Flapless alveolar ridge preservation utilizing the “socket-plug” technique: Clinical technique and review of the literature [epub ahead of print]. *J Oral Implantol* 2012 Nov 12.
16. Rohrer MD, Schubert CC. The cutting-grinding technique for histologic preparation of undecalcified bone and bone-anchored implants: Improvements in instrumentation and procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1992;74:73–78.
17. Ogino M, Ohuchi F, Hench LL. Compositional dependence of the formation of calcium phosphate films on bioglass. *J Biomed Mater Res* 1980;14:55–64.
18. Oonishi H, Hench LL, Wilson J, et al. Quantitative comparison of bone growth behavior in granules of Bioglass, AW glass-ceramic, and hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res Part A* 2000;51:37–46.
19. Hench LL, Polak JM. A genetic basis for design of biomaterials for in situ tissue regeneration. *Key Eng Mater* 2008;377:151–166.
20. Xynos ID, Edgar AJ, Buttery LD, et al. Gene-expression profiling of human osteoblasts following treatment with the ionic products of Bioglass 45S5 dissolution. *J Biomed Mater Res Part A* 2001; 55:151–157.
21. Zhong JP, LaTorre GP, Hench LL. The kinetics of bioactive ceramics: Part VII. Binding of collagen to hydroxyapatite and bioactive glass. In: Anderson OH, Yli-Urpo A (eds). *Proceedings of the 7th International Symposium on Ceramics in Medicine: Bioceramics*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994:61–66.
22. Price N, Bendall S, Frondoza C, et al. Human osteoblast-like cells (MG63) proliferate on a bioactive glass surface. *J Biomed Mater Res* 1997;37:394–400.
23. Bergman SA, Litkowski LJ. Bone in-fill of non-healing calvarial defects using particulate bioglass and autogenous bone. *Bioceramics* 1995;8:17–21.
24. Oonishi H, Kushitani S, Yasukawa E, et al. Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin Orthop Relat Res* 1997;334: 316–325.
25. Gonshor A, Lanka M, Saroff S, Joachim F, Charon P. Histologic and clinical evaluation of a bioactive calcium-phosphosilicate bone graft material in post extraction alveolar sockets. *J Implant Adv Clin Dent* 2011;3:21–31.
26. Norton MR, Wilson J. Dental implants placed in extraction sites implanted with bioactive glass: Human histology and clinical outcome. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002;17:249–257.
27. Gross J. Ridge preservation using HTR synthetic bone following tooth extraction. *Gen Dent* 1995;43:364–367.