

S. M. Schnürer¹ · U. Gopp² · K.-D. Kühn² · S. J. Breusch¹

¹ Abteilung Orthopädie I, Stiftung Orthopädische Universitätsklinik Heidelberg

² Heraeus Kulzer, Wehrheim

Knochenersatzwerkstoffe

Zusammenfassung

Zur Behandlung angeborener oder erworbener Knochendefekte stehen als Alternativen zur Knochentransplantation eine Vielzahl verschiedener Knochenersatzmaterialien zur Verfügung. Komplikationen bei der Gewinnung autogenen Knochens, die begrenzte Verfügbarkeit und die Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern förderten die Entwicklung einer Vielzahl von Knochenersatzmaterialien zur Minimierung dieser Probleme.

Der vorliegende Artikel soll einen Überblick über die auf dem Markt erhältlichen Produkte geben. Neben anorganischen Materialien wie Keramiken aus Hydroxylapatit- und/oder Tricalciumphosphat, „Calciumphosphatzemente“, Calciumsulfate und Biogläser werden organische Materialien (Polymere) und Composite, Xenografts und Glas-Ionomer-Zemente vorgestellt.

Schlüsselwörter

Knochenersatz · Knochenersatzmaterial · Biokompatible Materialien · Calciumphosphatzemente · Hydroxylapatit · Calciumsulfat · Composite

Knochenersatzwerkstoffe

Knochenersatzwerkstoffe sind Substanzen, die alleine oder im Zusammenwirken mit anderen Materialien den Knochenheilungsprozess fördern. Die Materialien können dabei osteokonduktiv, osteoinduktiv oder osteoplastisch wirken. Zumeist beschränkt sich die Wirkung der Materialien auf einen Leitschieneffekt zur gezielten Lenkung der Knochenneubildung. Biokompatibilität (absolute Gewebeverträglichkeit und Ausbleiben von Abstoßungsreaktionen) ist die Grundvoraussetzung für eine gute Integration des Knochenimplantatmaterials. Die Biointegration kann dabei durch eine Anwendung in Kombination mit autogenem Material gesteigert werden.

Im Folgenden soll ein Überblick von der Vielfältigkeit von Knochenersatzwerkstoffen (Tabelle 1) gegeben werden [3, 37, 39, 56, 65, 69].

Anorganische Materialien

Keramiken

Die als Knochenersatzmaterialien zum Einsatz kommenden anorganischen Keramiken bestehen aus den Basissubstanzen Hydroxylapatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ und Tricalciumphosphat $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Die glasartig-amorphen oder kristallinen Verbindungen sind in ihrer elementaren Zusammensetzung dem im menschlichen Knochen vorkommenden biologischen Apatit, der mit 60–70% den Hauptbestandteil des Knochens bildet, sehr ähnlich. Kristallinität und Zusammensetzung des biologischen Apatits

sind abhängig vom Typ und vom Alter des Knochens. Biologischer Apatit enthält zusätzlich Spuren weiterer Metallionen, wie z. B. Natrium und Magnesium. Die Kristallinität des biologischen Apatits ist relativ gering und das Calcium-Phosphor-Verhältnis beträgt im Mittel etwa 1,6.

Die eingesetzten Keramiken werden aus biologischen oder synthetischen Materialien gewonnen. Hierzu werden die pulverförmigen Ausgangsstoffe unter Anwendung von hohem Druck in einem Hochtemperaturesinterungsprozess bei Temperaturen von 1000–1500°C keramisiert. Ausgangssubstanzen tierischen Ursprungs werden vor dem Sinterungsprozess kalziniert oder pyrolysiert bei Temperaturen von bis zu 900°C, um das Material von organischen Restsubstanzen zu befreien.

Hydroxylapatit

Hydroxylapatit ist dem im Knochen vorkommenden biologischen Apatit sehr ähnlich und besitzt ein Calcium-Phosphor-Verhältnis von 5:3=1,67. Hydroxylapatitkeramiken werden nur sehr langsam oder gar nicht abgebaut. Sie lassen sich aus biologischen Materialien, wie boviner Spongiosa und dem Exoskelett

© Springer-Verlag 2002

Priv.-Doz. Dr. Steffen Breusch

Abteilung Orthopädie I,
Stiftung Orthopädische Universitätsklinik,
Schlierbacher Landstraße 200a,
69118 Heidelberg

E-Mail: steffen.breusch@urz.uni-heidelberg.de

Bone substitutes

Abstract

A large variety of different bone substitutes are available for the treatment of congenital or acquired bone defects as an alternative to bone transplantation. Complications associated with graft harvesting, limited donor resources, and the potential risk of transmission of infectious diseases have led to the development of multiple concepts of new bone substitutes to minimize the well-known problems.

This article intends to give an overview of the products currently available on the market. Anorganic materials such as ceramics from hydroxyapatite and/or tricalcium phosphate, calcium phosphate cements, calcium sulfates and bioglass, organic materials (polymers) and composites, xenografts, and glass ionomer cements are discussed.

Keywords

Bone substitutes/chemistry ·
 Biocompatible materials ·
 Calcium phosphate cements ·
 Hydroxyapatite · Calcium sulfate ·
 Composites

Tabelle 1

Auszug der auf dem Markt befindlichen Knochenersatzstoffe

Gruppe	Produkt	Hersteller/Vertreiber	
HA-Keramik biologisch (S. 2)	Pro Osteon™ (corallin)	Interpore	
	Endobon® (bovin)	Biomet Merck	
	Pyrost® (bovin)	Stryker	
HA-Keramik synthetisch (S. 2)	Synatite®	Aesculap	
	Synthacer®	MedArtis AG	
	Cerapatite®	Ceraver Osteal	
	Cerabone®	Mebio	
TCP-Keramik (S. 3)	Biosorb®	Aesculap	
	Calciorsorb®	Ceraver Osteal	
	Cerasorb®	Curasan (phasenreines β-TCP)	
	Biobase®	SulzerMedica (phasenr. α-TCP)	
	chronOS®	Mathys Medical	
	Vitoss™	Orthovita	
	Fortoss-Resorb™	Biocomposites	
	Syntricer®	MedArtis AG	
	Biphasische Keramiken (S. 4)	Triosite®	Zimmer
		Biocer® R	DePuy (2002 im Handel)
Calciorsorb® 35-		Ceraver Osteal	
Cerapatite® 65			
Eurocer®		Bioland	
Ceraform®		Teknimed	
Bi-Ostetic™		Berkeley Advanced Biomaterials	
Biosel®		DePuy (2001 Prod.eingestellt)	
Alaska®		Argomedical	
Calciumphosphat-„Zemente“ (S. 4)		Biobon® = α-BSM®	Biomet Merck/etex
	Norian SRS®	Norian Corp./STRATEC Medical	
	Cementek®	Teknimed	
	Bone Source®	Stryker Leibinge	
	Mimix™	W. Lorenz Surgical	
	Calciumsulfat (S. 5)	Osteoset®	Wright Medical Technology
Capset®		Lifecore Biomedical	
Fortoss Cema™		Biocomposites	
Kollagen-Calciumphosphat (S. 7)	Cerapatitekollagene®	Ceraver Osteal	
	Collapat®	Stryker	
	Healos®	Orquest	
Xenograft (bovin) (S. 9)	Isobone®	DePuy	
	Surgibone®	Unilab Surgibone	
	Lubboc®	OST developpement	
	Orthoss®	Geistlich	

von Korallen [5, 42, 43, 44, 60] oder aus synthetischen Ausgangsmaterialien gewinnen.

Keramiken aus biologischen Ausgangsmaterialien weisen zumeist interkonnektierende Porensysteme auf (Abb. 1). Bei synthetischen durch Sinterung von pulverförmigen Ausgangsmaterialien hergestellten Keramiken müssen Porensysteme hingegen über spezielle Herstellungsverfahren erzeugt werden. Für eine gute Osteointegration sind bestimmte Mindestporengrößen und Mindestporenvolumina Grundvoraussetzung (Abb. 2). Bei Massivimplantaten

oder bei Implantaten mit unzureichend kleinen Poren besteht nur die Möglichkeit des Anwachsens von neuem Knochengewebe. Eine vollständige Durchdringung des Keramikkörpers mit neuem Knochengewebe ist nur bei interkonnektierenden Porensystemen möglich (Abb. 3).

Tricalciumphosphat

Tricalciumphosphat(TCP-)keramiken haben ein Calcium-Phosphor-Verhältnis von 3:2=1,5. Sie werden auf synthetischem Wege durch Sinterung hergestellt,

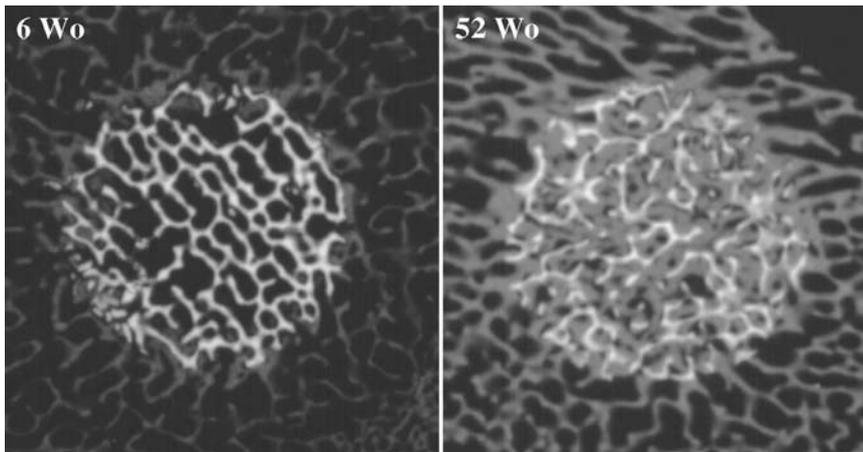


Abb. 1 ▲ **Kontaktmikroradiographie einer Hydroxylapatitkeramik 6 Wochen und 52 Wochen nach Implantation (Dünnschliffhistologie)**

vergleichbar der Herstellung synthetischer Hydroxylapatitkeramiken. Im Gegensatz zur Hydroxylapatitkeramik unterliegen sie chemischen Lösungsprozessen, die zum Abbau der Keramik führen [46]. Die beiden Kristallmodifikationen α -TCP und β -TCP zeigen dabei ein unterschiedliches Verhalten.

Biphasische Keramiken

Des Weiteren werden biphasische Keramiken, die aus den beiden zuvor beschriebenen Grundtypen Hydroxylapatit und TCP aufgebaut sind, als Knochenersatzmaterial eingesetzt [11, 12, 27, 28, 38]. Gemäß den Eigenschaften der beiden Grundtypen sind die biphasischen Keramiken partiell abbaubar [72]. Die Geschwindigkeit der Resorption durch den gesunden Knochen wird durch das Verhältnis von TCP zu Hydroxylapatit bestimmt.

Die eingesetzten Keramiken liegen als feste, nicht formbare Körper in Gestalt von Blöcken, Zylindern, Granulaten und Pulver vor. Die Keramiken sind kompakt bis hochporös mit Makroporositäten bis zu 85%. Aufgrund der fehlenden plastischen Eigenschaften ist die Auffüllung von polyzyklisch begrenzten, komplexen skelettalen Defekten technisch schwierig. Granulat- und pulverförmige Keramiken drohen vom Ort der Implantation abzudriften. Eine Mischung der Keramikpartikel mit geeigneten Materialien, wie autogenem oder allogenen Knochen kann hierbei eine stabile Implantation gewährleisten. Bei Formkörpern ist eine sorgfältige Verkeilung im Implantatlager, das durch Dé-

bridement und Auffrischen des Knochens vorbereitet wird, nötig, um einen stabilen Sitz des Keramikimplantats zu sichern. Die biomechanische Stabilität und Röntgendichte der Keramiken ist abhängig von der Porosität [52]. Die Keramiken zeigen eine gute Gewevertoleranz („Biokompatibilität“) ohne immunogene oder toxische Nebenwirkungen. Sie wirken osteokonduktiv („Leitschieneeffekt“), [55], aber nicht osteoinduktiv. Die Sterilisation erfolgt in der Regel durch Gammastrahlen.

Die Keramiken können auch als Drug-delivery-System bei der lokalen Applikation von Antibiotika zur Verringerung des Infektionsrisikos fungieren. Durch den Einsatz geeigneter Additive kann ein retardierendes Freisetzungsprofil erzielt werden mit einer Wirkstoff-

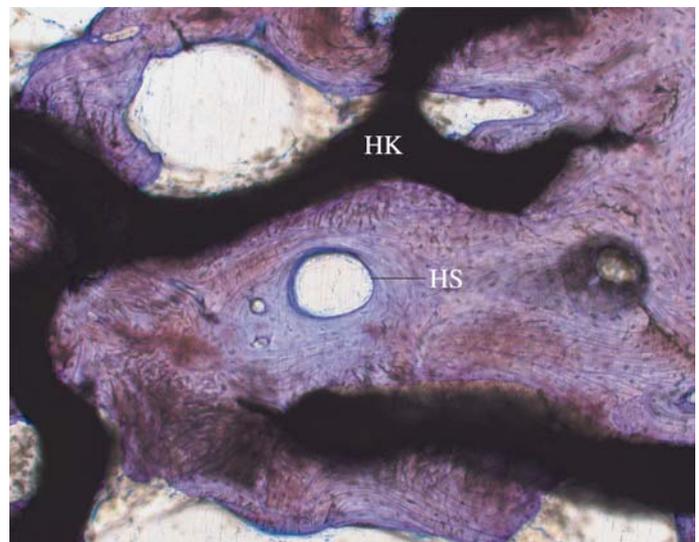
abgabe über einen Zeitraum von einigen Wochen [50a].

Calciumphosphatzemente

Calciumphosphatzemente sind anorganische Knochenersatzmaterialien zur Defektauffüllung. Die Zemente sind Zwei- oder Dreikomponentensysteme, bestehend aus 1 oder 2 Pulverkomponenten und einer wässrigen Lösung. Durch Zusammenmischen der Teilkomponenten entsteht eine formbare Paste, die per Hand oder per Spritze appliziert werden kann und durch Sedimentation einer Calciumphosphatverbindung in situ aushärtet bzw. abbindet [9, 10]. Diese Abbinde- oder Härtingsreaktion ist eine Kombination aus temperaturabhängigen Lösungs- und Fällungsprozessen [23, 24]. Die Art des Sedimentationsprodukts und dessen Bildungsrate wird bestimmt durch den pH-Wert des Reaktionsgemisches, durch die Verarbeitungs- und Aushärtungstemperatur sowie durch die Partikelgröße der Ausgangssubstanzen [2, 22, 32, 34]. Je nach den eingesetzten Ausgangsmaterialien und dem entsprechenden pH-Wert können verschiedenartigste Calciumphosphatverbindungen entstehen.

In der Praxis ist der Umsatz der Ausgangsstoffe nicht vollständig, sodass das Fällungsprodukt eine Mischung aus neu gebildetem Sedimentationsprodukt und den Ausgangssubstanzen darstellt. Das Fällungsprodukt selbst kann wiederum aus verschiedenen amorphen oder kristallinen Phasen bestehen.

Abb. 2 ► **Osteointegration einer Hydroxylapatitkeramik (HK) 6 Wochen nach Implantation. Dynamik der Knochenneubildung nach polychromer Fluoreszenzmarkierung, (Dünnschliffhistologie, Ausschnittvergrößerung)**



Als Setzprodukte treten z. B. auf [4, 13, 14, 58]:

- ▶ Dicalciumphosphat-Dihydrat:
 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,
- ▶ Octacalciumphosphat:
 $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$,
- ▶ amorphes Calciumphosphat:
 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$,
- ▶ calciumdefizitärer Apatit:
 $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$,
- ▶ Hydroxylapatit: $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$.

Die Abbindereaktion eines Calciumphosphatzements kann in ihrem Verlauf beeinflusst werden. Eine Erhöhung der Flüssigkeitsanteile verlängert die Aushärtungsphase, ebenso wie der Zusatz von viskositätsregulierenden Flüssigkeiten (z. B. Glycerin, Polyethylenglycol), [70]. Additive wie z. B. Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4) oder Tetranatriumpyrophosphat ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) beschleunigen bzw. verzögern die Abbindereaktion. Additive im Zement (z. B. modifizierte Zellulose) verbessern die Kohäsion des Zements und beeinflussen damit die Auswaschresistenz oder die Injektionsfähigkeit positiv [8, 33, 35, 49].

Die Festigkeit und Stabilität bei Calciumphosphatzementen resultiert aus der Verfilzung der sich während der Abbindereaktion bildenden Kristallite. Dieser Vorgang ist vergleichbar mit der Härtungsreaktion von Gips [21]. Die

endgültige und optimale Festigkeit wird bei Calciumphosphatzementen erst nach einigen Stunden oder Tagen erreicht, da die Sedimentationsprozesse am Ende der Härtungsphase noch nicht vollständig abgeschlossen sind.

Die Festigkeit des gehärteten Zements nimmt mit abnehmender Partikelgröße der Ausgangssubstanzen und mit zunehmender Härtungstemperatur zu. Die Lösungs- und Fällungsreaktionen verlaufen abhängig von den eingesetzten Calciumphosphatkomponenten leicht exotherm oder endotherm. Bei exothermen Abbindereaktionen setzt die Wärmentwicklung bereits mit beginnender Setzreaktion ein [25]. Daher tritt ein erheblicher Teil der Materialerwärmung bereits vor der Applikation auf, die überwiegende Wärmefreisetzung findet nicht im menschlichen Knochen statt. Auch aufgrund der relativ geringen Zementmengen sind Hitzenekrosen nicht zu befürchten.

Die mechanischen Eigenschaften und das Abbauverhalten von Calciumphosphatzementen (Abb. 4) werden durch die Zusammensetzung der Ausgangsmaterialien und die Verarbeitung bestimmt [45]. Ein entscheidender Faktor für die Stabilität des gehärteten Zements ist dessen Porosität. Eine hohe Porosität bedingt schlechtere mechanische Eigenschaften, kann aber den Abbau des Materials und damit die Osteointegration fördern [71].

Calciumphosphatzemente sind nur bedingt oder gar nicht mechanisch belastbar. So sollten Implantationen in Bereiche mit hoher Druckbelastung nie ohne entsprechende Osteosynthese erfolgen. Die Materialien können zur Auffüllung von Knochendefekten und zur Rekonstruktion von Frakturen eingesetzt werden, wobei ein gut vaskularisiertes Implantatlager die Osteointegration (Abb. 5) und Resorption (Abb. 6) fördert. Calciumphosphatzemente sind röntgenopak und werden zumeist durch Gammastrahlen sterilisiert.

Calciumsulfat

Calciumsulfat ist schon seit Ende des 19. Jahrhunderts als Knochenfüllmaterial bekannt, doch aufgrund des schwer vorhersagbaren Abbauprofils gelangte Calciumsulfat-Dihydrat $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ („Plaster of Paris“) zu keiner großen klinischen Bedeutung [1, 15, 41, 48, 50, 54, 59, 67]. Calciumsulfatimplantate degradieren innerhalb weniger Wochen und können ihre Platzhalterfunktion nur bedingt erfüllen. Knochenersatzmaterialien aus Calciumsulfat liegen als feste Formkörper oder Granulat vor.

Eine weiteres Knochenersatzmaterial auf Calciumsulfatbasis ist das mit Wasser abbindende Calciumsulfat-Hemihydrat $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$, das nach dem Anmischen als formbare Masse vorliegt, vergleichbar einem Calciumphosphatzement. Bei der Abbindereaktion bildet sich Calciumsulfat-Dihydrat, der Vorgang entspricht der Härtung von konventionellem Gips. Die Festigkeit des gehärteten Materials ist vergleichbar der Festigkeit von Calciumphosphatzementen, wobei das resultierende Calciumsulfat-Dihydrat innerhalb von einigen Wochen komplett degradiert.

Biogläser

Biogläser sind amorphe, anorganische Materialien auf Basis der sauren Oxide Phosphorpentoxid und Siliciumdioxid (auch Aluminiumoxid) und der basischen Oxide Calciumoxid, Natriumoxid, Kaliumoxid, Magnesiumoxid, Zinkoxid etc. Als weiteres Additiv kann z. B. Calciumfluorid zugesetzt werden.

Zur Herstellung von Biogläsern werden die Ausgangssubstanzen gemischt und einem mehrstündigen Schmelzprozess bei Temperaturen von ca. 1500°C

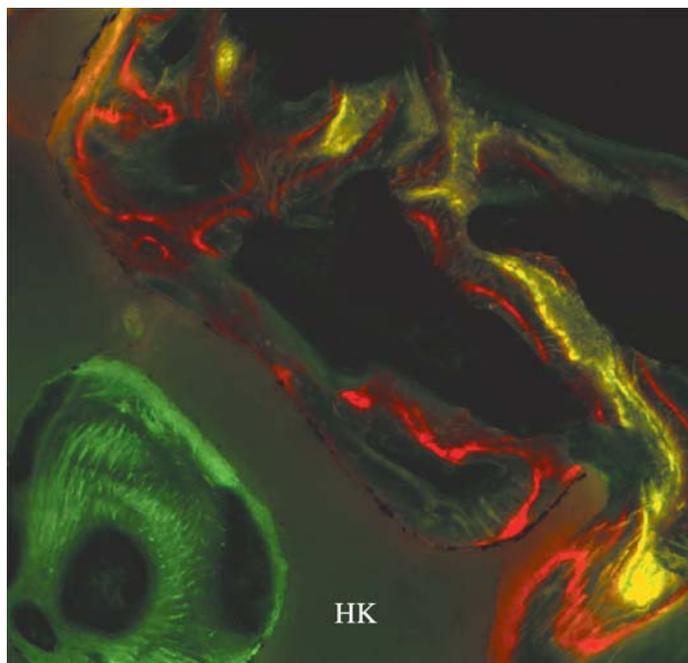


Abb.3 ◀ **Hydroxylapatitkeramik (HK) 52 Wochen nach Implantation: lamellär konzentrische Verstärkung des Keramikgerüsts mit reifem Lamellenknochen mit Havers-Systemen (HS), (Dünnschliffhistologie, Toluidinblaufärbung, Vergr. 1:100)**

ausgesetzt. Anschließend wird die Schmelze abgeschreckt, um Kristallisationen zu vermeiden und die gewünschte Glasstruktur einzufrieren. Es entsteht ein Glas mit einem ungeordneten dreidimensionalen Phosphoroxid-Siliciumoxid-Netzwerk, an das sich die entsprechenden Metallionen der basischen Oxide anlagern. Die Gläser können je nach Herstellungsverfahren als kompaktes oder als poröses Material mit einem interkonnektierenden Porensystem vorliegen. Biogläser sind als Pulver oder als gesinterter Formkörper erhältlich.

Bei implantierten Biogläsern treten Ionenaustauschreaktionen mit dem benachbarten biologischen Milieu auf. Hierbei wandern z. B. Natrium- und Calciumionen aus dem Glas heraus und werden durch Hydroniumionen ersetzt. Die Bioaktivität der Oberfläche kann ein Anwachsen von vitalem Gewebe oder Knochen an die Glasoberfläche ermöglichen [16, 17, 18, 29, 41, 47, 63, 75].

Organische Materialien

Polymere

Abbaubare Polymere werden für Implantate eingesetzt, die im Körper eine zeitlich begrenzte Aufgabe übernehmen, bevor sie hydrolytisch in ihre Grundbausteine gespalten und metabolisiert werden. Gegenüber konventionellen Metallimplantaten haben die degradierbaren Polymere die Vorteile, dass eine Zweitoperation zur Entfernung des Metallimplantats entfällt und keine Probleme mit einer Sensibilisierung des Patienten gegenüber Metallen auftreten. Polymere besitzen allerdings eine geringere Primärsteifigkeit als Metalle, wodurch eine stärkere Beanspruchung des Knochens gewährleistet wird, die je nach Lokalisation den Heilungsprozess fördern kann [39, 62]. Die resorbierbaren Materialien werden als Schrauben und Stifte zur Fixierung von Knochenfrakturen eingesetzt. Des Weiteren dienen sie zur Herstellung von chirurgischem Nahtmaterial, Platten, Netzen, Ankern, Clips, Markraumstoppern und Drug-delivery-Systemen. Die biokompatiblen, abbaubaren Polymere sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Als Basissubstanzen für Knochenersatzmaterialien werden aliphatische Polyester, wie Polyglycolid, Poly-L-lactid und Poly-D, L-lactid, sowie Copolymere

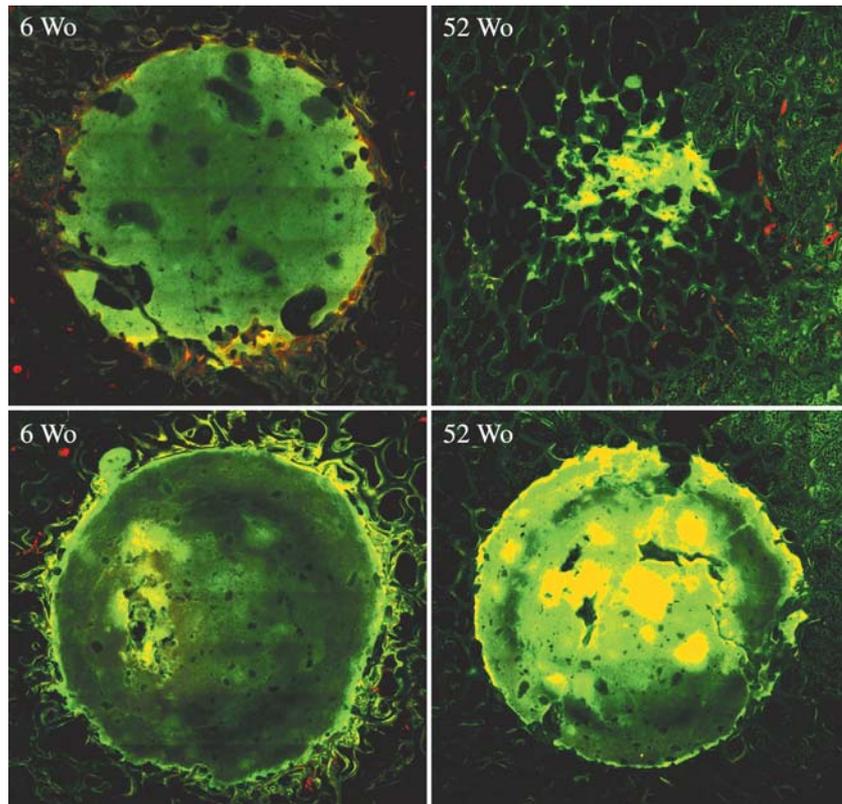


Abb. 4 ▲ Unterschiedliches Resorptionsverhalten zweier Calciumphosphatzemente: Vergleich 6 Wochen (links) und 52 Wochen (rechts) nach Implantation (Dünnschliffhistologie, polychrome Fluoreszenzmarkierung)

aus diesen Materialien eingesetzt. Sie werden durch Ringöffnungspolymerisation aus den entsprechenden Monomeren Glycolid bzw. Lactid hergestellt [40, 57, 73]. Durch Polykondensation von Glycolsäure bzw. Milchsäure entstehen Polyglycolsäure bzw. Polymilchsäure, diese stimmen in ihrer chemischen Zusammensetzung mit Polyglycolid bzw. Polylactid überein.

Der Abbau von Polyglycolid führt zu dem Abbauprodukt Glycolsäure, von Poly-L-lactid zu L-Milchsäure, von Poly-D,L-lactid zu einem racemischen D,L-Milchsäuregemisch. Polyglycolid unterliegt einem schnelleren hydrolytischen Abbau als Polylactid. Durch Synthese entsprechender Copolymere aus Glycolid und Lactid lässt sich die Abbaugeschwindigkeit variieren. Der Degradationsprozess kann hierbei im Kern des Implantats schneller ablaufen als auf der Oberfläche, wo sich eine Haut von gering hydrolysiertem Material bildet. Diese Heterogenisierung des Verlaufs lässt sich auf die autokatalytische Wirkung der Abbauprodukte, die aus dem Inneren nur langsam abgeführt werden, zurückführen.

Die Abbaurate wird weiterhin beeinflusst durch die Porosität und eine enzymatische Hydrolyse, die aufgrund der molekularen Dimension der Enzyme aber nur auf der Implantatoberfläche ablaufen kann [51, 74]. Die Degradation von hochmolekularem, teilkristallinem Poly-L-lactid verläuft nicht vollständig, statt dessen wird ein Zerfall in Mikrokristallite, die im Organismus als Entzündungsherde wirken, beobachtet [36, 53, 64]. Die Freisetzung von Säuren als Abbauprodukte senkt den pH-Wert im umgebenden Gewebe, was Immun- und Fremdkörperreaktionen auslösen kann [66].

Zusätzliche Nachteile der abbaubaren Polyester sind die fehlende Röntgenopazität, weshalb die Implantate nur mit Hilfe der Kernspintomographie erkennbar sind. Außerdem verhalten sich die Materialien wie steife Thermoplaste, d. h. ein Anpassen der Form wie bei der Biegung von Metallstiften ist nicht möglich. Auch das Schneiden oder Sägen kann zu Schädigungen des Materials bis hin zur Unbrauchbarkeit führen.

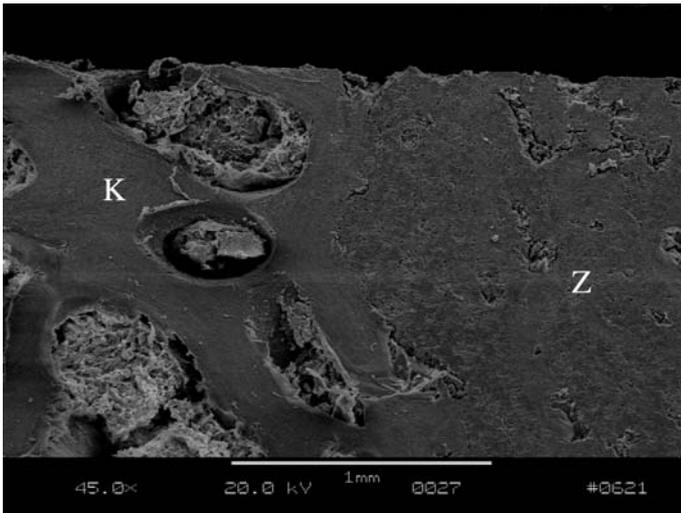


Abb.5 ◀ Rasterelektronenmikroskopie Knochen (K)-Zement(Z)-Grenze, bindegewebefreier, breitflächiger Knochenkontakt auf Calciumphosphatzement nach 12 Wochen

Weitere für den Einsatz als Knochenersatzmaterialien verwendete Polymere sind die Polypeptide, die sich aus biologischen Materialien gewinnen lassen oder synthetisch hergestellt werden. In diese Gruppe gehört auch das häufig in der Orthopädie angewandte natürliche Polypeptidkollagen. Dieses Material wird v. a. in kombinierter Form mit synthetischen Calciumphosphaten eingesetzt. Diese Composites werden im folgenden Abschnitt genauer besprochen.

Materialien aus anorganischen und organischen Bestandteilen

Im Hinblick auf ihren Einsatz in der Chirurgie sind eine Vielzahl von möglichen Materialkombinationen, die sowohl anorganische als auch organische Bestandteile enthalten, denkbar. Aufgrund der starken Vielfalt beschränken wir uns auf die wichtigsten Grundtypen.

Composites

Die organischen Bestandteile von Knochenersatzmaterialien sind Polymere natürlichen oder synthetischen Ursprungs. Natürliche Polymere sind resorbierbar, während synthetische Polymere je nach ihrer Zusammensetzung bioinert oder resorbierbar sind.

Bei Knochenersatzmaterialien wird v. a. das natürliche Polymer Kollagen eingesetzt neben der weniger bedeutenden Gelatine. Beide werden durch chemische Aufbereitungsverfahren aus tierischen Abfällen (Tierhäuten/Tierknochen) gewonnen. Composites aus Hy-

droxylapatit oder β -TCP mit Kollagen oder Gelatine werden zur Füllung von Knochendefekten eingesetzt. Sie sind synthetischen Ursprungs und als Formkörper erhältlich. Je nach Zusammensetzung sind sie steif oder geschmeidig, und können daher im Gegensatz zu Keramiken der gewünschten Form bedingt angepasst werden. β -TCP-haltige Composites sind vollständig abbaubar, während bei hydroxylapatithaltigen Composites nur die organische Phase vollständig resorbiert wird.

Weitere Composites, die für den Einsatz in der Chirurgie entwickelt wurden, sind faserverstärkte oder mit Calciumphosphaten gefüllte abbaubare Polyglycolide oder Polylactide. Die Composites besitzen die ursprünglichen Eigenschaften der oben vorgestellten Polymermaterialien. Die Zusatzstoffe sollen

die mechanische Festigkeit und die Biointegrierbarkeit verbessern bzw. eine Röntgenopazität erzeugen.

Auch selbsthärtende Composites aus verschiedenen mono- und polyfunktionellen Methacrylaten, wie z. B. Triethylenglycoldimethacrylat, Bis-GMA und anorganischen Füllstoffen werden für den Knochenersatz verwendet. Die Materialien haben eine pasten- oder teigartige Konsistenz und zeigen ein Verarbeitungsverhalten ähnlich den bekannten PMMA-Knochenzementen. Sie enthalten Silikate, Calciumphosphate oder Biogläser zur Modifizierung der Verarbeitungviskosität und der mechanischen Eigenschaften, sowie zur Verbesserung der Biointegration. Die Materialien besitzen eine hohe Steifigkeit ähnlich dem kortikalen Knochen und können zum Füllen von mechanisch belasteten Regionen verwendet werden. Die Polymermatrix ist nicht abbaubar, und die Biointegrationsfähigkeit der Materialien ist begrenzt.

Des Weiteren sind kompakte oder poröse Formkörper aus gehärteten Methacrylat-Copolymeren und anorganischen Füllstoffen auf ihren Einsatz als Knochenersatzmaterial untersucht worden. Die Copolymere sind nicht abbaubar, zeigen aber hydrophile Eigenschaften, welche die Biointegration verbessern. Durch die Hydrophilie des Composites nehmen die Materialien in vermehrtem Maße Wasser auf und quellen an. Dies führt zu einer Schwächung der mechanischen Stabilität des Formkörpers, weshalb diese Composites nicht für

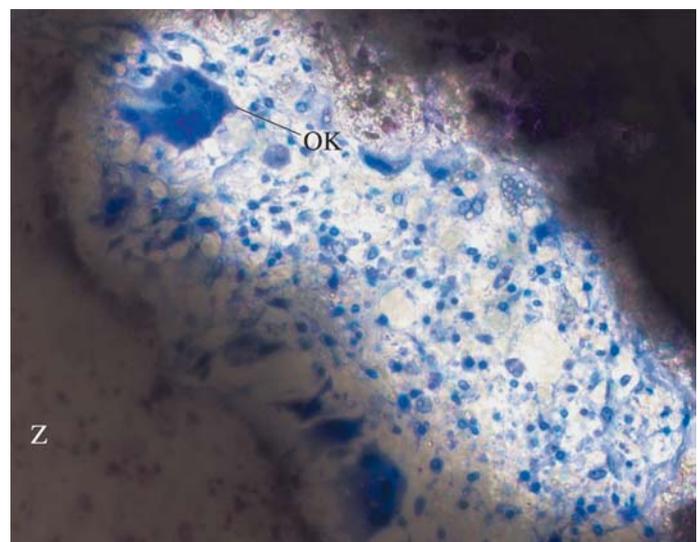


Abb.6 ▶ Calciumphosphatzement (Z) 6 Wochen nach Implantation. Resorptionslücke mit mehrkernigen Riesenzellen (Osteoklasten OK, Dünnschliff-histologie, Toluidinblaufärbung, Vergr. 1:400)

Tabelle 2

Einteilung der Knochenersatzmaterialien

	Anorganische Materialien		Organische Materialien	Materialien aus anorganischen und organischen Bestandteilen
Materialien	Calciumphosphate – Calciumsulfate – Gläser Keramiken	Selbst härtende Calciumphosphatzemente	Polymere Einphasige Polymersysteme evtl. mit Additiven/Wirkstoffen	Verbundmaterialien, Composites Mehrphasige Systeme bestehend aus organischen und einer anorganischen Phase evtl. mit Additiven/Wirkstoffen
Grundtypen	Hydroxylapatitkeramiken, korallin, bovin, synthetisch, TCP- Keramik: synthetisch, biphasische Keramiken: HA/ β -TCP, Calciumsulfat, Biogläser	Setzmaterial in verschiedener Form (zumeist apatitartige Fällungsprodukte)	Polyester : Polyglycolid (Polyglycolsäure), Polylactid (Polymilchsäure), Poly- β -butyrolacton, Poly- ϵ -caprolacton, Polyamide: Polypeptide (Basis: α -Aminosäuren), Polyanhydride, Polyorthoester, Polyphosphazene	Polymere verschiedenster Art (abbaubar, teilabbaubar, nicht abbaubar): Kollagen, Gelatine, Polylactid, Polyglycolid; Methacrylate, Füllstoffe/ Additive: Calciumphosphat, Bioglas, Silikate etc. Glas-Ionomer-Zemente
Form	Poröse Keramiken: feste Formkörper, Granulat, Pulver (aber auch Massiv-implantate)	Pulver/Flüssigkeitssysteme (1 oder 2 Pulver + Flüssigkeit)	Feste Formkörper (z. B. durch Spritzgießen) Granulat	Geschmeidige bis feste Formkörper selbst härtende Systeme nur bei Methacrylaten und Glas-Ionomer-Zementen möglich
Abbau	HA-Keramik: sehr langsamer oder gar kein Abbau; TCP-Keramik: schneller Abbau, Porosität des Materials hat erheblichen Einfluss; Calciumsulfat: sehr schneller Abbau; Bioglas: je nach Zusammensetzung	Abbaugeschwindigkeit je nach Porosität und Zusammensetzung des Fällungsprodukts schneller bis unvollständiger Abbau	Abbau durch Hydrolyse von chemischen Bindungen schneller bis unvollständiger Abbau die Abbaugeschwindigkeit lässt sich durch die Art des Polymers einstellen	Verschiedenartigste Abbaueigenschaften: vollständig, partiell, nicht abbaubar
Abbauprodukte	Calcium- und Phosphationen, die evtl. für den neuen Knochenaufbau genutzt werden können. Bioglas: Calcium-, Phosphat- und weitere Ionen	Calcium- und Phosphationen, die evtl. für den neuen Knochenaufbau genutzt werden können.	Zumeist organische Säuren, die den pH-Wert erniedrigen und den Knochenheilungsprozess beeinflussen können	Verschiedenartigste Abbauprodukte, die ausgeschieden, metabolisiert oder für den Knochenaufbau genutzt werden können
Eigenschaften	Biokompatibel Osteokonduktiv Definierte Porosität Nicht formbar Schlechte Fixierung im Defekt Mechanisch gering belastbar Röntgenopak	Biokompatibel (osteokonduktiv) Geringe, undefinierte Porosität, da vom Anwender abhängig Formbar Injizierbar Mechanisch nicht belastbar Geringe Festigkeit Röntgenopak	„Biokompatibel“ Gute mechanische Primärstabilität Abnehmende Stabilität mit fortschreitendem Abbau Flexible bis spröde Materialien: nur bedingt bearbeitbar Nicht formbar Aber: das Polymerimplantat kann zuvor in eine nahezu beliebige Form gebracht werden (Gießen oder Spritzgießen) Nicht röntgenopak	Weite Variationsmöglichkeiten der Eigenschaften bzgl.: Biokompatibilität Osteokonduktivität Mechanische Flexibilität und Belastbarkeit Verarbeitbarkeit und Formbarkeit Abbau und Resorbierbarkeit Röntgenopazität

lasttragende Funktionen eingesetzt werden können.

Xenografts

Xenografts sind Materialien auf der Basis von natürlichem Apatit und Kollagen. Aufgrund der Gefahr von auftretenden Immunreaktionen werden sie seit langer Zeit nicht mehr in unbehandelter Form eingesetzt. Die heute als Knochenersatzmaterialien erhältlichen Xenografts werden daher aufwendigen chemischen Reinigungs- und Extraktionsprozessen bei gleichzeitiger Erhaltung der Qualität und Struktur des biologischen Knochengewebes unterworfen [6, 7, 61].

Xenografts sind zumeist bovinen Ursprungs. Die Denaturierung der Proteine und die Reinigung des Rinderknochenmaterials erfolgt durch aufwendige Aufbereitungsverfahren, wie z. B. durch Extraktion mit überkritischem Kohlendioxid [20, 26]. Durch diese Verarbeitungsverfahren bleibt im Gegensatz zu den Hochtemperaturintervallverfahren bei der Herstellung von Hydroxylapatitkeramiken die charakteristische Struktur des Knochens weitestgehend bestehen.

Die Xenografts bestehen aus einer anorganischen Apatitmatrix und einer organischen Kollagenphase mit einem Anteil von 20–30%. Sie werden als hochporöse Formkörper, Granulate oder Pulver vertrieben. Aufgrund ihres interkonnektierenden Porensystems und ihrem strukturellen Materialaufbau sind sie osteokonduktiv und besitzen beste Voraussetzungen für eine gute Osteointegration. Die Belastbarkeit der Materialien ist vergleichbar den Hydroxylapatitkeramiken, auch hier ist bei einem Einsatz von Xenografts in mechanisch belasteten Regionen eine stabilisierende Osteosynthese unabdingbar.

Die Materialien werden in der Regel mit Hilfe von Gammastrahlen sterilisiert. Immunologische Abwehrreaktionen treten nach der Implantation von Xenografts aufgrund der Denaturierung von Proteinen nicht auf. Die Möglichkeit der Übertragung von Viren und Prionen, die z. B. die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) verursachen können, durch Xenotransplantate bovinen Ursprungs wurde formell nie nachgewiesen und bleibt zurzeit eine Hypothese.

Glas-Ionomer-Zement

Eine weitere Alternative als Knochenersatzmaterial ist der Glas-Ionomer-Zement. Der Härtungsmechanismus basiert auf einer komplexen Säure-Base-Reaktion von basischen Metalloxidgläsern mit sauren Polyelektrolyten. Als Gläser werden Calcium-Aluminium-Fluoro-Silikate verwendet [68]. Weitere Additive sind z. B. Natrium, Zink und Barium, auch kommen Phosphatsalze zum Einsatz. Die fluoridhaltigen Gläser geben entsprechend ihrer Zusammensetzung und Konsistenz Fluoridionen an die Umgebung ab, was v. a. bei ihrem Gebrauch in der Dentalchirurgie erwünscht ist. Der Polyelektrolyt ist eine wässrige Lösung aus Polyalkensäuren, wobei v. a. Polyacrylsäure oder Acrylsäure-Copolymere verwendet werden.

Durch den gezielten Einbau von Comonomeren, wie z. B. Itaconsäure, Maleinsäure, Methacrylsäure etc. können die Eigenschaften des Polyelektrolyten und des resultierenden Zements variiert werden. Die flüssige Phase enthält zumeist Substanzen zur Modifizierung der Setzreaktion. Durch den Zusatz von Weinsäure kann die Setzreaktion gezielt verlängert werden, was zu einer besseren Handhabung und Verarbeitbarkeit des Zements führt.

Zur Anwendung wird das Pulver und die flüssige Phase zusammengesetzt und nach Erreichen der geeigneten Konsistenz verarbeitet. Eine Vorkühlung der Ausgangskomponenten verlängert die Verarbeitungszeiten. Glas-Ionomer-Zemente besitzen hohe Steifigkeiten und werden überwiegend für die Befestigung von Kronen, Brücken und als Unterfüllungsmaterial im zahnärztlichen Bereich verwendet. Bei der Verwendung als Knochenersatzmaterial zeigten Glas-Ionomer-Zemente ein Anhaften am Hartgewebe. Das Material bleibt dauerhaft stabil und wird nicht resorbiert [30, 31]. Problematisch ist die Freisetzung von Aluminiumionen, die zu einer Inhibierung der Osteoblastenfunktion und zu einer Schädigung des Knochen-Zement-Interfaces führt [19].

Fazit für die Praxis

Die Menge an neu entwickelten oder sich bereits auf dem Markt befindlichen Materialien auf dem Gebiet der Biomaterialien scheint inflationär. Doch trotz aller Anstrengungen sind die Fortschritte und Verbesserungen durch die Anwendung dieser Materialien, wenn überhaupt, nur marginal. Revolutionäre Neuerungen auf dem Knochenersatzmaterialmarkt scheinen noch auszustehen, sind aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zu erkennen, weshalb altbekannte und bewährte Verfahren und Materialien (autogene Transplantate, PMMA-Knochenzement) immer noch die Hauptrolle für den Operateur spielen. Entscheidend für den klinischen Erfolg sind detaillierte Kenntnisse über die Zubereitung, Materialeigenschaften und korrekte Anwendung bei der Implantation.

Literatur

1. Alderman N (1969) Sterile plaster of Paris as an implant in the infrabony environment: a preliminary study. *J Periodontol* 40: 11–13
2. Andrianjatovo H, Jose F, Lemaître J (1996) Effect of β -TCP granularity on setting time and strength of calcium phosphate hydraulic cements. *J Mater Sci Mater Med* 7: 34–39
3. Bauer TW, Muschler GF (2000) Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop* 371: 10–27
4. Brown WE, Chow LC (1987) A new calcium phosphate, water-setting cement. In: Brown PW (ed) *Cements research progress 1986*. Am. Ceram. Soc. Westerville, pp 352–379
5. Bucholz RW, Carlton A, Holmes R (1989) Interporous hydroxyapatite as a bone graft substitute in tibial plateau fractures. *Clin Orthop* 240: 53–62
6. Chappard D, Basle MF, Grizon F, Rebel A (1995) Purified xenogenic bone used as a bone substitute: Comparison of the healing of bone defects filled with autograft, hydroxyapatite or a xenogenic graft (T650) – An in vivo study in the rabbit femoral condyle. *Biomater Res* 6: 211–222
7. Chappard D, Fressonnet C, Genty C, Basle MF, Rebel A (1993) Fat in bone xenografts: Importance of the purification procedures on cleanliness, wettability and biocompatibility. *Biomaterials* 14: 507–512
8. Cheng A, Takagi S, Chow LC (1997) Effects of hydroxypropyl methylcellulose and other gelling agents on the handling properties of calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res* 35: 273–277
9. Chow LC (2001) Calcium-Phosphat-Zemente: Eigenschaften und Verwendungen. *Biomaterialien* 2: 11–18
10. Claes L, Hoellen I, Ignatius A (1997) Resorbierbare Knochenzemente. *Orthopäde* 26: 459–462
11. Daculsi G, Legeros RZ, Nery E, Lynch K (1988) Transformation of biphasic calcium phosphate ceramics in vivo. *J Biomed Mater Res* 23: 883–894
12. Daculsi G, Passuti N, Martin S, Deudon C, Legeros RZ (1990) Macroporous calcium phosphate ceramic for long bone surgery in human and dogs, clinical and histological study. *J Biomed Mater Res* 24: 379–396

13. Driessens FCM, Boltong MG, Bermudez O, Planell JA, Ginebra MP, Fernandez E (1994) Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements. *J Mater Sci Mater Med* 5: 164–170
14. Driessens FCM, Boltong MG, Bermudez O, Planell JA (1993) Formulation and setting times of some calcium orthophosphate cements: a pilot study. *J Mater Sci Mater Med* 4: 503–508
15. Edberg E (1930) Some experiences of filling osteous cavities with plaster. *Acta Chir Scand* 67: 313–319
16. El Ghannam A, Ducheyne P, Shapiro IM (1995) Bioactive material template for in vitro synthesis of bone. *J Biomed Mater Res* 29: 359–370
17. El Ghannam A, Ducheyne P, Shapiro M (1997) Formation of surface reaction products on bioactive glass and their effects on the expression of the osteoblastic phenotype and the deposition of mineralized extracellular matrix. *Biomaterials* 18: 395–303
18. El Ghannam A, Ducheyne P, Shapiro IM (1997) Porous bioactive glass and hydroxyapatite ceramic affect bone cell function in vitro along different time lines. *J Biomed Mater Res* 36: 167–180
19. Engelbrecht E, von Foerster G, Delling G (2000) Ionogran in revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 82: 192–199
20. Fages J, Marty A, Delga C, Condoret JS, Combes D, Frayssinet P (1994) Use of supercritical CO₂ for bone delipidation. *Biomaterials* 15: 650–656
21. Fernandez E, Gil FJ, Best SM, Ginebra MP, Driessens FCM, Planell JA (1998) Improvement of the mechanical properties of new calcium phosphate bone cements in the CaHPO₄-α-Ca₃(PO₄)₂ system: compressive strength and microstructural development. *J Biomed Mater Res* 41: 560–567
22. Fernandez E, Gil FJ, Ginebra MP, Driessens FCM, Planell JA, Best SM (1999) Production and characterization of new calcium phosphate bone cements in the CaHPO₄-α-Ca₃(PO₄)₂ system: pH, workability and setting times. *J Mater Sci Mater Med* 10: 23–30
23. Fernandez E, Gil FJ, Ginebra MP, Driessens FCM, Planell JA, Best SM (1999) Calcium phosphate bone cements for clinical applications Part I: Solution chemistry. *J Mater Sci Mater Med* 10: 169–176
24. Fernandez E, Gil FJ, Ginebra MP, Driessens FCM, Planell JA, Best SM (1999) Calcium phosphate bone cements for clinical applications Part II: Precipitate formation during setting reactions. *J Mater Sci Mater Med* 10: 177–183
25. Fernandez E, Ginebra MP, Bermudez O, Boltong MG, Driessens FCM, Planell JA (1995) Dimensional and thermal behaviour of calcium phosphate cements during setting compared to PMMA bone cements. *J Mater Sci Letters* 14: 4–5
26. Frayssinet P, Asimus E, Autefage A, Fages J (1995) Histological evaluation of xenogenic bone treated by supercritical CO₂ implanted into sheep. *J Mater Sci Mater Med* 6: 473–478
27. Frayssinet P, Trouillet JL, Rouquet N, Azimus E, Autefage A (1993) Osseointegration of macroporous calcium phosphate ceramics having a different chemical composition. *Biomaterials* 14: 423–429
28. Frayssinet P, Trouillet JL, Rouquet N, Azimus E, Autefage A (1993) Effects of the chemical composition of calcium phosphate ceramics on their osseointegration. *Orthopaedics International* 1: 308–315
29. Gan JC, Ducheyne P, Vresilovic E, Shapiro IM (2000) Bioactive glass serves as a substrate for maintenance of phenotype of nucleus pulposus cells of the intervertebral disc. *J Biomed Mater Res* 51: 596–604
30. Geyer G (1997) Ionomerzement als Knochen-ersatzmaterial im Mittelohr des Kaninchens. *HNO* 45: 222–226
31. Geyer G (1999) Materialien zur Rekonstruktion des Mittelohrs. *HNO* 47: 77–91
32. Ginebra MP, Fernandez E, Driessens FCM, Boltong MG, Muntasell J, Font J, Planell JA (1995) The effects of temperature on the behaviour of an apatitic calcium phosphate cement. *J Mater Sci Mater Med* 6: 857–860
33. Ginebra MP, Boltong MG, Fernandez E, Planell JA, Driessens FCM (1995) Effects of various additives and temperature on some properties of an apatitic calcium phosphate cement. *J Mater Sci Mater Med* 6: 612–616
34. Ginebra MP, Fernandez E, De Maeyer EAP et al. (1997) Setting reaction and hardening of an apatitic calcium phosphate cement. *J Dent Res* 76: 507–512
35. Grimandi G, Weiss P, Millot F, Daculsi G (1998) In vitro evaluation of a new injectable calcium phosphate material. *J Biomed Mater Res* 39: 660–666
36. Gutwald R, Pistner H, Reuther J, Mühling J (1994) Biodegradation and tissue-reaction in a long-term implantation study of poly(L-lactide). *J Mater Sci Mater Med* 5: 585–590
37. Hanft JR, Sprinkle RW, Suprenant MS, Werd MB (1995) Implantable bone substitute materials. *Clin Podiatr Med Surg* 12: 437–455
38. Hardoin P, Chopin D, Devyver B, Flautre B, Blary MC, Guigui P, Anselme K (1992) Quantitative histomorphometric evaluation of spinal arthrodesis after biphasic calcium phosphate ceramic implantation in sheep. *J Mater Sci Mater Med* 3: 212–218
39. Hofmann GO (1992) Biodegradable implants in orthopaedic surgery: a review on the state of the art. *Clin Mater* 10: 75–80
40. Hollinger JO, Battistone GC (1986) Biodegradable bone repair materials. *Synthetic polymers and ceramics. Clin Orthop* 207: 290–305
41. Hollinger JO, Brekke J, Kruskin E, Lee D (1996) Role of bone substitutes. *Clin Orthop* 324: 55–65
42. Holmes RE, Mooney V, Bucholz RW, Tencer A.F (1984) A coralline hydroxyapatite bonegraft substitute. *Clin Orthop* 188: 252–262
43. Holmes RE, Mooney V, Bucholz RW (1986) Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in metaphyseal defects. *J Bone Joint Surg Am* 68: 904–911
44. Holmes RE, Mooney V, Bucholz RW (1987) Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in diaphyseal defects: a histometric study. *J Orthop Res* 5: 114–121
45. Ishikawa K, Takagi S, Chow LC, Ishikawa Y (1995) Properties and mechanisms of fast-setting calcium phosphate cements. *J Mater Sci Mater Med* 6: 528–533
46. Jain AK, Panchagnula R (2000) Skeletal drug delivery systems. *Int J Pharm* 206: 1–12
47. Kaufmann EA, Ducheyne P, Shapiro IM (2000) Effect of varying physical properties of porous, surface modified bioactive glass 4555 on osteoblast proliferation and maturation. *J Biomed Mater Res* 52: 783–796
48. Kelly JK (1973) Maxillofacial missile wounds: Evaluation of long-term results of rehabilitation and reconstruction. *J Oral Surg* 31: 438–445
49. Khairoun I, Boltong MG, Driessens FCM, Planell JA (1998) Some factors controlling the injectability of calcium phosphate bone cements. *J Mater Sci Mater Med* 9: 425–428
50. Kotmann S (1925) Gips als Plombenmaterial. *Zentralbl Chir* 52: 993
- 50a. Kühn K-D, Gopp U, Vogt S, Schnabelrauch M (2002) Implants with a completely resorbable etamincin-loaded coating. *17th Europ Conf on Biomat, ESB L 42*
51. Lam KH, Nieuwenhuis P, Molenaar I, Esselbrugge H, Feijen J, Dijkstra PJ, Schakenraad JM (1994) Biodegradation of porous versus non-porous poly(L-lactic acid) films. *J Mater Sci Mater Med* 5: 181–189
52. Le Huec JC, Schaevebeke T, Clement D, Faber J, Le Rebellier A (1995) Influence of porosity on the mechanical resistance of hydroxyapatite under compressive stress. *Biomaterials* 16: 113–118
53. Mainil-Varlet P, Gogolewski S, Nieuwenhuis P (1996) Long-term soft tissue reaction to various polylactides and their in vivo degradation. *J Mater Sci Mater Med* 7: 713–721
54. Martin E (1894) Zur Ausfüllung von Knochenhöhlen mit totem Material. *Zentralbl. Chir* 21: 193–200
55. Mittelmeier H, Mittelmeier W, Gleitz M (1998) Mineralisches, spongiöses Knochenersatzmaterial Pyrost – Experimentelle Grundlagen und 13 Jahre klinische Erfahrung bei über 1000 Fällen. *Orthopäde* 27: 126–135
56. Mittelmeier W, Braun C, Gradinger R (1996) Defektfrakturen am Unterschenkel – Verschiedene Knochenersatzformen. *Chirurg* 67: 1087–1092
57. Nieuwenhuis J (1992) Synthesis of polylactides, polyglycolides and their polymers. *Clin Mater* 10: 59–67
58. Ohura K, Bohner M, Hardouin P, Lemaître J, Pasquier G, Flautre B (1996) Resorption of, and bone formation from, new β-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements: An in vivo study. *J Biomed Mater Res* 30: 193–200
59. Peltier LF (1961) The use of Plaster of Paris to fill defects in bone. *Clin Orthop* 21: 1–31
60. Pool R (1995) Coralline chemistry leads to human bone repair. *Science* 267: 772
61. Poumarat G, Squire P (1993) Comparison of mechanical properties of human, bovine bone and a new processed bone xenograft. *Biomaterials* 14: 337–340
62. Rokkanen PU (1991) Absorbable Materials in Orthopaedic Surgery. *Ann Med* 23: 109–115
63. Rosenberg ES, Gregory KF, Cohen C (2000) Bioactive glass granules for regeneration of human periodontal defects. *J Esthetic Dentistry* 12: 248–257
64. Rozema FR, Bergsma JE, Bos RM, Boering G, Nijenhuis AJ, Pennings AJ, de Bruijn WC (1994) Late degradation simulation of PLLA. *J Mater Sci Mater Med* 5: 575–581
65. Rueger JM (1998) Knochenersatzmittel – Heutiger Stand und Ausblick. *Orthopäde* 27: 72–79
66. Santavira S, Kontinen YT, Saito T, Grönblad M, Partio EK, Kemppinen P, Rokkanen P (1990) Immune response to polyglycolic acid implants. *J Bone Joint Surg Br* 72: 597–600
67. Shaffer DC, App GR (1971) The use of plaster of Paris in treating infrabony periodontal defects in human. *J Periodontol* 42: 685–689
68. Smith DC (1998) Development of glass-ionomer cement system. *Biomaterials* 19: 467–478
69. Stützel H, Hallfeldt K, Mandelkow H, Keßler S, Schweiberer L (1998) Knochenneubildung durch Knochenersatzmaterialien. *Orthopäde* 27: 118–125
70. Sugawara A, Chow LC, Takagi S, Chohayeb H (1990) In vitro evaluation of the sealing ability of a calcium phosphate cement when used as a root canal sealer-filler. *J Endodon* 16: 162–165
71. Takagi S, Chow LC (2001) Formation of macropores in calcium phosphate cement implants. *J Mater Sci Mater Med* 12: 135–139
72. Trecant M, Delecrcin J, Nguyen JM, Royer J, Passuti N, Daculsi G (1996) Influence of post-implantation physico-chemical changes in a macroporous ceramic on its mechanical strength. *J Mater Sci Mater Med* 7: 227–229
73. Vert M (1986) Biomedical polymers from chiral lactides and functional lactones: properties and application. *Macromol Symp* 109–122
74. Vert M, Li S, Spenlehauer G, Guerin P (1992) Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters. *J Mater Sci Mater Med* 3: 432–445
75. Wallace KE, Hill RG, Pembroke JT, Brown CJ, Hatton PV (1999) Influence of sodium oxide content on bioactive glass properties. *J Mater Sci Mater Med* 10: 697–701