

Forschung · Wissenschaft Recherche · Science

Editor-in-chief
Chefredaktor
Rédacteur en chef
Jürg Meyer, Basel

Editors
Redaktoren
Rédacteurs
Urs Belser, Genève
Rudolf Gmür, Zürich
Peter Hotz, Bern

Assistant Editor
Redaktions-Assistent
Rédacteur assistant
Tuomas Waltimo, Basel

Advisory board / Gutachtergremium / Comité de lecture

P. Baehni, Genève
J.-P. Bernard, Genève
C.E. Besimo, Basel
M. Bornstein, Bern
S. Bouillaguet, Genève
U. Brägger, Bern
D. Buser, Bern
M. Cattani, Genève
B. Ciucchi, Genève
K. Dula, Bern
D. Ettlín, Zürich
G. Eyrich, Zürich
A. Filippi, Basel
J. Fischer, Bern
L.M. Gallo, Zürich
R. Glauser, Zürich
W. Gnoinski, Zürich
K.W. Grätz, Zürich
Ch. Hämmerle, Zürich
N. Hardt, Luzern
T. Imfeld, Zürich

K.H. Jäger, Basel
J.-P. Joho, Genève
R. Jung, Zürich
S. Kiliaridis, Genève
I. Krejci, Genève
J.Th. Lambrecht, Basel
N.P. Lang, Bern
T. Lombardi, Genève
H.U. Luder, Zürich
A. Lussi, Bern
H. Lüthy, Basel
C. Marinello, Basel
G. Menghini, Zürich
R. Mericske-Stern, Bern
J.-M. Meyer, Genève
A. Mombelli, Genève
W. Mörmann, Zürich
F. Müller, Genève
G. Pajarola, Zürich
S. Palla, Zürich
S. Paul, Zürich

M. Perrier, Lausanne
B. Pjetursson, Bern
M. Ramseier, Bern
M. Richter, Genève
S. Ruf, Bern
H.F. Sailer, Zürich
J. Samson, Genève
U.P. Saxer, Zürich
J.-P. Schatz, Genève
S. Scherrer, Genève
P. Schüpbach, Horgen
H. van Waes, Zürich
P. Velvart, Zürich
T. von Arx, Bern
F. Weber, Zürich
R. Weiger, Basel
A. Wichelhaus, Basel
A. Wiskott, Genève
H.F. Zeilhofer, Basel
N.U. Zitzmann, Basel

The editors of *Forschung & Wissenschaft/Recherche & Science* of the *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin* are deeply indebted to the following colleagues who with their meticulous work and constructive criticism have contributed in 2005 to the peer reviews:

P. Baehni
U. Belser
F. Berres
M. Bornstein
D. Buser
B. Ciucchi
D. Ettlín
G. Eyrich
A. Filippi
J. Fischer

L. M. Gallo
R. Glauser
R. Gmür
W. Gnoinski
K. W. Graetz
N. Hardt
P. Hotz
T. Imfeld
I. Krejci
E. Kulik

H. U. Luder
H. Lüthy
R. Mericske-Stern
A. Mombelli
W. Mörmann
F. Müller
T. Mutzbauer
S. Paul
B. Pjetursson
A. Riecher-Rössler

H. F. Sailer
H. Saner
U. P. Saxer
S. Scherrer
P. Velvart
T. von Arx
T. Waltimo
R. Weiger
A. Wiskott
N. Zitzmann

Publisher
Herausgeber
Editeur
Schweizerische Zahnärzte-Gesellschaft SSO
Société Suisse d'Odonto-Stomatologie
CH-3000 Bern 7

Adresse der wissenschaftlichen Redaktion
Prof. Jürg Meyer
Universitätskliniken für Zahnmedizin
Institut für Präventivzahnmedizin und Orale Mikrobiologie
Hebelstr. 3
4056 Basel

Kalziumphosphatzemente in der Medizin und Zahnmedizin – eine Literaturübersicht

Zusammenfassung

Kalziumphosphate stellen die grösste Gruppe an Biomineralien bei Wirbeltieren dar und finden darüber hinaus vielfältige Verwendung in der Industrie, der Landwirtschaft, der Medizin und dem täglichen Leben. Biologisch relevant sind die Kalziumphosphate, die mit den Ionentypen HPO_4^{2-} und PO_4^{3-} gebildet werden. In der Medizin werden Kalziumphosphate bereits seit mehreren Jahrzehnten zur Knochenregeneration eingesetzt. Dem Wunsch nach einem modellierbaren, aushärtenden Material kann jedoch erst seit Mitte der 1980er-Jahre durch die Entwicklung von Kalziumphosphatzementen entsprochen werden. Prinzipiell bestehen diese aus einem Pulver (z. B. Di-, Tri- oder Tetrakalziumphosphate), das mit einer Flüssigkeit angemischt wird. Deren Eigenschaften werden vorrangig durch Art, Menge und Anordnung der einzelnen Atome innerhalb des Kristallgitters bestimmt. In der Zahnmedizin spielen Kalziumphosphatzemente momentan eine eher untergeordnete Rolle, obwohl sie oftmals eine ausgezeichnete Biokompatibilität besitzen.

Diese Literaturübersicht gibt Einblicke in die Entwicklung und die Chemie von Kalziumphosphatzementen und stellt verschiedene, in *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien untersuchte Zementtypen vor.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 115: 1148–1156 (2005)

Schlüsselwörter: Biokompatibilität, Hydroxylapatit, Kalziumphosphatzement, Knochenersatzmaterial, Wurzelfüllmaterial

Zur Veröffentlichung angenommen: 13. Juli 2005

Korrespondenzadresse:

ZA Jörn Noetzel
Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, Assmannshäuser Str. 4–6, D-14197 Berlin, Tel. +49-(0)30-8445-6233, Fax +49-(0)30-8445-6204, joern.noetzel@charite.de

JÖRN NOETZEL und ANDREJ M. KIELBASSA

Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Campus Benjamin Franklin, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Einleitung

Der Wunsch nach einem injizierbaren und modellierbaren Material, das Knochenfrakturen schneller heilen und Knochendefekte auffüllen könnte, besteht schon seit langer Zeit. Bereits 1920 berichtete ALBEE, dass ein Trikalziumphosphat in Knochendefekten eine Osteogenese hervorruft (LEGEROS 1988). Fünfzig Jahre später wurde eine Methode zur Herstellung einer Kalziumphosphatkeramik, deren Hauptbestandteil Fluorapatit ist, beschrieben (LEVITT et al. 1969, MONROE et al. 1971). HENCH et al. (1971) stellten eine auf Kalzium und Phosphat basierende Glaskeramik, Bioglass® genannt, vor. Weitere Kalziumphosphatkeramiken für medizinische und zahnmedizinische Anwendungen folgten (HUBBARD 1974, LEVIN et al. 1974). Zur selben Zeit berichteten ROY & LINNEHAN

(1974), wie aus Korallen ein Apatit gewonnen werden kann. Die Herstellung dieses Materials unterschied sich deutlich von den zuvor genannten. Es wurde nicht verdichtet und nicht gesintert. NERY et al. (1975) zeigten, dass poröse Kalziumphosphatkeramiken in Knochendefekten an Hunden eine gute Biokompatibilität aufweisen und dass der angrenzende Knochen in die Poren der Keramik einwächst. Innerhalb der Medizin sehr weit verbreitet ist Hydroxylapatit. Es wird seit Anfang der 70er-Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts synthetisch hergestellt und seit den 80er-Jahren auch klinisch eingesetzt (SCHMITZ et al. 1999).

Die bisher aufgeführten Materialien können wie folgt zusammengefasst werden:

- 1) Kalziumphosphatkeramiken (z.B. Hydroxylapatitkeramik, β -Trikalziumphosphatkeramik),
- 2) Kalziumphosphate aus Naturprodukten (z.B. Hydroxylapatit aus Korallen),
- 3) Glaskeramiken.

Alle genannten Substanzen haben gemein, dass sie nicht oder nur geringfügig resorbiert und von Knochen ersetzt werden können. Zum Teil wurde eine Verbindungszone zwischen der Keramikoberfläche und dem Knochen beobachtet (LEGEROS 1988). In In-vivo-Untersuchungen an Schweinen war eine gewisse Resorbierbarkeit von Rhenanit (Glaskeramik, NaCaPO_4) und β -Trikalziumphosphat nachweisbar (RAMSELAAR et al. 1991). Die verschiedenen Keramiken wurden hauptsächlich in unterschiedlich grossen Blöcken oder als Granulat angeboten, sodass die Forderung nach einem formbaren Material zu diesem Zeitpunkt noch immer nicht erfüllt war (FISCHER-BRANDIES 1985). Mitte der 1980er-Jahre stellten BROWN & CHOW (1986) einen selbsthärtenden Zement vor. Er bestand aus Tetrakalziumphosphat und Dikalziumphosphatdihydrat oder -anhydrid und bildete (im Gegensatz zu den oben beschriebenen Materialien) nichtkeramisches Hydroxylapatit. Dieser Zement kann als «Prototyp» der in der Medizin und Zahnmedizin verwendeten Kalziumphosphatzemente angesehen werden (LEGEROS 1988, SCHMITZ et al. 1999).

Vorkommen und Verwendung von Kalziumphosphaten

Kalziumphosphate sind die Kalziumsalze der Metaphosphorsäure (HPO_3), Orthophosphorsäure (H_3PO_4) und der Diphosphorsäure ($\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$). Sie stellen die grösste Gruppe von Biomaterialien bei Wirbeltieren dar. Darüber hinaus finden sie vielfältige Anwendung in der Industrie (Email-, Glas- und Porzellanfabrikation), der Landwirtschaft (Düngemittel, Futtermittelzusätze), der Medizin (Kalziumpräparate, Zahnpflegemittel) und dem täglichen Leben (Backpulver, treibmittelhaltige Mehlsorten, Putz- und Poliermittel) (NEUMÜLLER 1979, CHOW & EANES 2001).

Orthophosphate sind die Salze der tribasischen Phosphorsäure (Orthophosphorsäure, H_3PO_4), zu der die Ionentypen H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} und PO_4^{3-} gehören. Die mit den beiden zuletzt genannten Ionen gebildeten Kalziumphosphate sind biologisch relevant. Salze mit H_2PO_4^- -Ionen werden nicht unter physiologischen Bedingungen gefunden (CHOW & EANES 2001).

Einteilung der Kalziumphosphate

Die bekannten reinen Kalziumphosphate können in drei grundsätzliche Strukturklassen unterteilt werden:

- 1) den Apatittyp, der sowohl die Derivate von Hydroxylapatit und Fluorapatit als auch die dem Apatit verwandten Strukturen wie Oktakalziumphosphat und Tetrakalziumphosphat einschliesst,

- 2) den Glaserittyp, der alle Formen des Trikalziumphosphats umfasst, und
- 3) Verbindungen mit Kalziumphosphat-Blattstrukturen, zu denen u. a. Monokalziumphosphatmonohydrat, Monokalziumphosphatanhydrid, Dikalziumphosphatdihydrat und Dikalziumphosphatanhydrid gehören (Tab. I) (CHOW & EANES 2001).

Apatittyp (Fluor-, Chlor- und Hydroxylapatit)

Der Begriff Apatit steht für einen Strukturtyp von chemischen Verbindungen mit der allgemeinen Formel $\text{M}_{10}(\text{XO}_4)_6\text{Y}_2$, der in vielfältiger Weise modifiziert und mit zahlreichen Ionen und Gruppen als Substituenten verbunden sein kann. Häufig wird er aber auch synonym lediglich für die Kalziumphosphate der Form $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{X}_2$ gebraucht, wobei dabei das X in der Regel für Fluorid (F^-), Chlorid (Cl^-) oder die Hydroxylgruppe (OH^-) steht. Apatite stellen die stabilste Phase innerhalb der Kalziumphosphate dar und können als das mögliche Endprodukt vieler chemischer Reaktionen angesehen werden. In Lösung haben beinahe alle anderen Kalziumphosphate die Möglichkeit, auf direktem Wege oder über Zwischenprodukte Apatite zu bilden. Apatite kommen entweder generell, wie im Falle des Fluor- und des Chlorapatits, oder zumindest überwiegend, wie beim Hydroxylapatit, in hexagonaler Kristallgitterstruktur vor (Abb. 1) (BUDECKE 1981, SCHROEDER 1992, CHOW & EANES 2001).

Apatittyp (Okta- und Tetrakalziumphosphat)

Oktakalziumphosphat besteht aus kleinen, extrem flachen und meist paarigen Kristallen mit trikliner Struktur (Abb. 2). Tetrakalziumphosphat bildet monokline Kristalle und ist aufgrund von deren Anordnung mit der Glaseritfamilie verwandt. Es entsteht ab 1420 °C und kann seine Struktur durch langsame Abkühlung im Brennofen auch bei Zimmertemperatur beibehalten (DRIESESS et al. 1994, CHOW & EANES 2001).

Glaserittyp (Trikalziumphosphate)

Der Glaserittyp, benannt nach dem Mineral Glaserit ($\text{K}_3\text{Na}[\text{SO}_4]_2$), ist eine äusserst vielseitige Struktur in der Mineralogie. Beispiele hierfür sind die grossen Gruppen der Phosphate, Silikate und Sulfate. Im Glaserit sind die Kationen und Anionen in zwei Arten von zueinander hexagonal stehenden Säulen angeordnet. Die eine beinhaltet nur Kationen (Na^+ und K^+ , Typ I), die andere sowohl Kat- als auch Anionen (K^+ und SO_4^{2-} , Typ II). Es gibt doppelt so viele Typ-II- wie Typ-I-Säulen. Jede Typ-I-Säule ist von sechs Typ-II-Säulen und jede Typ-II-Säule alternierend von einer Typ-I- und Typ-II-Säule umgeben. So kommt es zu einem

Tab. I Einteilung der Kalziumphosphate (BROWN & CHOW 1986)

Chemische Formel	Name	Englische Abkürzung
1) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Hydroxylapatit	HA
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	Fluorapatit	FA
$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$	Oktakalziumphosphat	OCP
$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	Tetrakalziumphosphat	TTCP
2) $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	α -Trikalziumphosphat	α -TCP
$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	β -Trikalziumphosphat	β -TCP
3) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Monokalziumphosphatmonohydrat	MCPM
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	Monokalziumphosphatanhydrid	MCPA
$\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	Dikalziumphosphatdihydrat	DCPD
CaHPO_4	Dikalziumphosphatanhydrid	DCPA

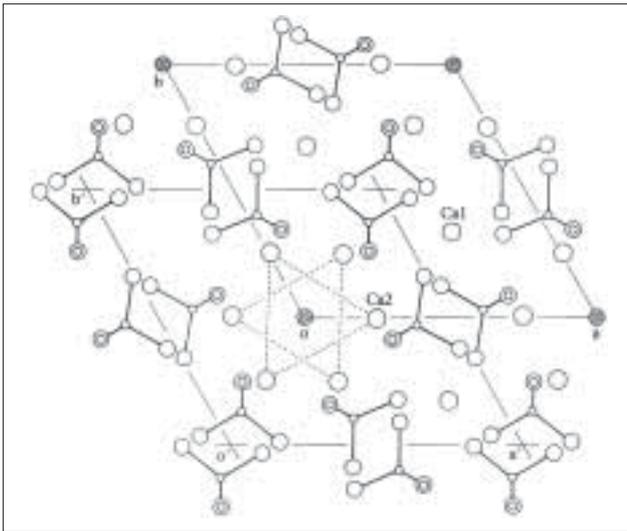


Abb. 1 Kristallstruktur von Fluor- und hexagonalem Hydroxylapatit entlang der c-Achse. Die Ecken einer Einheit (markiert durch schattierte Kreise) sind beim Fluorapatit durch F und beim Hydroxylapatit durch OH⁻ besetzt (CHOW & EANES, 2001).

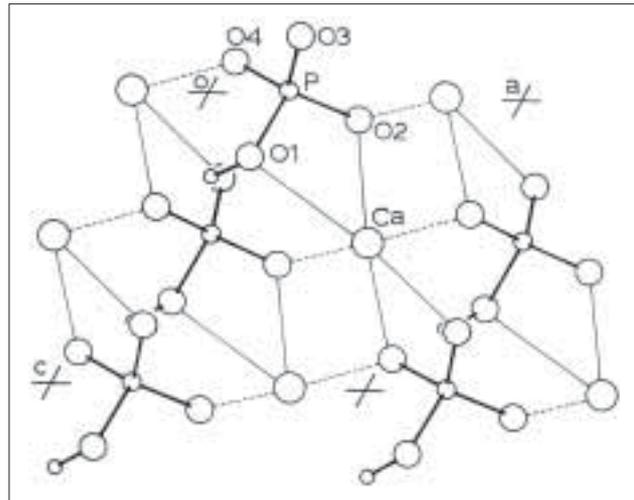


Abb. 3 Kristallstruktur von Dikalziumphosphatdihydrat projiziert entlang der b-Achse. Nur ein Blatt von zweien ist dargestellt. Ca²⁺- und HPO₄²⁻-Ionen bilden Ketten. Deren Verbindungen untereinander sind gestrichelt dargestellt. Die Ketten bilden eine Zickzackform, ähnlich einem Wellblech (CHOW & EANES, 2001).

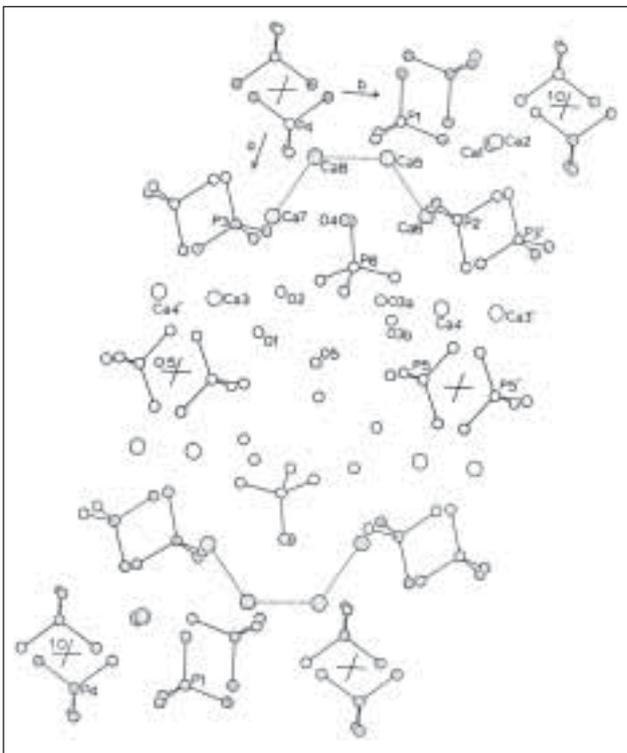


Abb. 2 Kristallstruktur von Oktakalziumphosphat projiziert entlang der c-Achse. Die Region mit schattierten Atomen ist dem Hydroxylapatit sehr ähnlich (CHOW & EANES, 2001).

Kationen-Anionen-Verhältnis von zwei zu eins. Die Strukturen der Trikalziumphosphate (Ca₃[PO₄]₂) unterscheiden sich mehr oder weniger stark von dem beschriebenen «Idealbild» des Glaserits durch zum Teil unbesetzte Bindungsstellen. Es gibt vier verschiedene Formen: α-Trikalziumphosphat (stabile Phase zwischen 1120 °C und 1470 °C), α'-Trikalziumphosphat (stabile

Phase über 1470 °C), β-Trikalziumphosphat (stabile Phase unter 1120 °C) und β'-Trikalziumphosphat (stabil bei hohen Druckverhältnissen). Das α-Trikalziumphosphat kristallisiert in monokliner Form und kann seine Struktur auch bei Raumtemperatur behalten, wenn es bei den oben genannten Temperaturzuständen gelöscht wird. Das β-Trikalziumphosphat kristallisiert in rhomboedrischer Form. Es ist nicht bekannt, ob eine dieser Formen in biologischen Systemen gebildet werden kann. Allerdings wird das Mineral Whitlockit, das eine dem β-Trikalziumphosphat ähnliche Struktur besitzt, oft in der Natur gefunden. Amorphes Kalziumphosphat (Ca₃[PO₄]₂ · n H₂O) kann ebenfalls in die Kategorie der Trikalziumphosphate eingeordnet werden (DRIESENS et al. 1994, CHOW & EANES 2001).

Verbindungen mit Kalziumphosphat-Blattstrukturen

Dikalziumphosphatdihydrat (CaHPO₄ · 2 H₂O) kommt als Mineral namens Brushit vor. Es kristallisiert in monokliner Form (Abb. 3). Im Gegensatz dazu kristallisieren das Dikalziumphosphatanhydrid (CaHPO₄, in der Natur als Monetit) und das Monokalziumphosphatmonohydrat (Ca[H₂PO₄]₂ · H₂O) in trikliner Form (NEUMÜLLER 1979, CHOW & EANES 2001).

Wie die Struktur der Kalziumphosphate Einfluss auf deren Eigenschaften nimmt, wird anhand einiger Beispiele in Tab. II deutlich.

Kalziumphosphatzemente

Einteilung der Kalziumphosphatzemente

Kalziumphosphatzemente können bezüglich ihrer Ausgangsstoffe untergliedert werden in:

- 1) Zemente, die aus Kalziumphosphatverbindungen oder kalzium- und phosphathaltigen Stoffen bestehen; Wasser oder kalzium- bzw. phosphathaltige Lösungen dienen als Anmischflüssigkeit;
- 2) Zemente, die aus denselben Ausgangsstoffen wie unter 1) aufgeführt bestehen; als Anmischflüssigkeit wird eine organische Säure verwendet;

Tab. II Veränderung der Eigenschaften verschiedener Kalziumphosphate aufgrund ihrer unterschiedlichen Struktur (SCHMITZ et al. 1999)

Chemische Formel	Name	Mol. Verhältn. Ca/P	Löslichkeit	Säuregehalt	Thermodyn. Stabilität
CaHPO ₄ · 2 H ₂ O	Dikalziumphosphatdihydrat	1,0	+++++	+++++	+
Ca ₈ H ₂ (PO ₄) ₆ · 5 H ₂ O	Oktakalziumphosphat	1,33	++++	++++	++
Ca ₉ H(PO ₄) ₆ (var.)	Amorphes Kalziumphosphat	1,3 bis 1,5	+++	+++	+++
Ca ₃ (PO ₄) ₂	Trikalziumphosphat	1,5	++	++	++++
Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂	Hydroxylapatit	1,67	+	+	+++++

- 3) Zemente, die ebenfalls aus denselben Ausgangsstoffen wie unter 1) aufgeführt bestehen; als Anmischflüssigkeit dient in diesem Fall eine wässrige Lösung von Monomeren;
- 4) Zemente, die Mischungen aus Kalziumphosphaten und Polymeren darstellen; hierbei spielen die Kalziumphosphate eher als Füllstoff eine Rolle, und die Abbindezeit wird hauptsächlich durch die Polymerisation des Monomers bestimmt; diese Materialien werden eher den Kompositen zugerechnet (CHOW & EANES 2001).

Chemisches Reaktionsprinzip

Grundsätzlich sind alle oben aufgeführten Kalziumphosphate als Komponenten für Kalziumphosphatzemente in verschiedenen Untersuchungen verwendet worden. Das Prinzip der chemischen Abbindereaktionen ist immer ähnlich und ist von der unterschiedlichen Löslichkeit der einzelnen Kalziumphosphate abhängig (CHOW & EANES 2001).

Die jeweilige Anmischflüssigkeit kann durchaus aktiv an der chemischen Reaktion beteiligt sein. Oftmals dient sie aber als Medium, worin die Ausgangsstoffe in Lösung gehen und die Reaktionsprodukte ausgefällt werden (CHOW & EANES 2001).

Beispiele für Kalziumphosphatzemente

Tetrakalziumphosphat + Dikalziumphosphatanhydrid/-dihydrat

Der «BROWN/CHOW-Zement» aus dem Jahre 1986 kann als Grundlage aller modernen, erhärtenden Kalziumphosphatzemente bezeichnet werden. In zahlreichen Untersuchungen zeigte dieser Zement eine sehr hohe Biokompatibilität. Er ist resorbierbar und nicht mutagen. Nach dem Anmischen mit Wasser entsteht eine pastenförmige Konsistenz, wodurch er intraoperativ modellierbar ist. Nach 10 bis 15 Minuten beginnt er abzubinden und reagiert nach vier Stunden beinahe vollständig zu Hydroxylapatit (LEGEROS 1988, SCHMITZ et al. 1999). Das Reaktionsprodukt besteht vorrangig aus kleinen, stäbchenförmigen und einigen platten Kristallen (FUKASE et al. 1990). Spätere Untersuchungen zeigten jedoch, dass lediglich die frühen Kristallkeime stöchiometrisch Hydroxylapatit darstellen und bei weiterem Wachstum ein Kalziummangel im Apatit (Ca₉[HPO₄][PO₄]₅[OH]) nachweisbar ist (BROWN & FULMER 1991, BROWN et al. 1991). Dahingegen soll die Anwesenheit von Phosphationen in der Anmischflüssigkeit die Rate der Hydroxylapatitbildung steigern (TAKAGI et al. 1998). Eine Verkürzung der Abbindezeit dieses Zements auf etwa eine Stunde wird durch Zugabe von geringen Mengen an Hydroxylapatitkristallkeimen und Kalziumfluorid (CaF₂) erreicht (CHOW L C, TAKAGI S, SUGAWARA A, EANES E D, HEYWOOD B R: X-ray diffraction and electron microscopic characterization of calcium phosphate cement setting reactions. J Dent Res 66: Abst. 672 [1987]).

α-Trikalziumphosphat + β-Trikalziumphosphat + Hydroxylapatit

GINEBRA et al. (1997) untersuchten einen aus α-Trikalziumphosphat mit Zusatz von β-Trikalziumphosphat (17%) und

Hydroxylapatit (2%) bestehenden Zement. Als Anmischflüssigkeit diente eine 2,5%ige Dinatriumhydrogenphosphatlösung (Na₂HPO₄-Lösung). Die Abbindezeit war das Ergebnis der Hydrolyse vom α-Trikalziumphosphat, das nach 24 Stunden zu 80% in Hydroxylapatit umgesetzt worden war, während β-Trikalziumphosphat nicht an der Reaktion teilnahm. Die Mikrostruktur des abgebundenen Zements bestand aus Clustern von grossen Platten mit radialer oder paralleler Orientierung in einer Matrix kleiner plattenförmiger Kristalle.

α-Trikalziumphosphat + Dikalziumphosphatanhydrid + Hydroxylapatit

Ein Zement, bestehend aus α-Trikalziumphosphat (63,2%), Dikalziumphosphatanhydrid (27,7%) und Hydroxylapatit (9,1%), angemischt mit destilliertem Wasser, bildet Hydroxylapatit mit Kalziumdefizit. Dikalziumphosphatanhydrid nimmt nicht signifikant an der Reaktion teil. Nach zwölf Tagen und nahezu 100%iger Umsetzung erreicht dieser Zement eine Druckfestigkeit von ungefähr 40 MPa (FERNANDEZ et al. 1996).

α-Trikalziumphosphat + Kalziumkarbonat

Das α-Trikalziumphosphat, angemischt mit Kalziumkarbonat (CaCO₃) und Phosphatlösung (1 mol/l), ergibt einen reinen, kristallinen Typ-B-Karbonatapatit (CO₃²⁻-Ionen anstelle von PO₄³⁻-Ionen) (MARKOVIC M, TAKAGI S C, CHOW L C: Calcium phosphate cements with incorporated carbonate ions. J Dent Res 75: Abst. 59 [1996]). SUGAWARA et al. (1995) implantierten einen ebensolchen Zement, allerdings mit niedrig konzentrierter Phosphatlösung (0,25 mol/l), subkutan bei Ratten. Nach zwei bis vier Wochen wurde eine hohe Kompatibilität gegenüber dem Gewebe beobachtet. Bei Zugabe von Monokalziumphosphatmonohydrat zur Zementmischung erreicht der Karbonatapatit nach 24 Stunden eine Druckfestigkeit von 55 MPa (MORGAN et al. 1997).

β-Trikalziumphosphat + Monokalziumphosphatmonohydrat

Der Einfluss von Sulfationen auf einen Zement aus β-Trikalziumphosphat und Monokalziumphosphatmonohydrat wurde von BOHNER et al. (1996) untersucht. Lag die Sulfationenkonzentration unter 0,1 mol/l, war die Aushärtezeit signifikant verlängert, was auf einen hemmenden Effekt dieser Ionen bezüglich der Bildung des Dikalziumphosphatdihydrats hindeutete. Lag sie darüber, kam es zu einer rasanten Verkürzung der Aushärtezeit, einer Verkleinerung der Kristallgrösse und einem Anstieg der Härte.

Tetrakalziumphosphatfreie Zemente

TAKAGI et al. (1998) stellten verschiedene Zemente ohne Tetrakalziumphosphat her. Als Ausgangsstoffe dienten Dikalziumphosphatanhydrid oder -dihydrat, α-Trikalziumphosphat oder amorphes Kalziumphosphat sowie als zusätzliches Kalziumreservoir Kalziumhydroxid (Ca[OH]₂) bzw. Kalziumkarbo-

nat (CaCO_3). Teilweise ergaben diese Mischungen Kalziumphosphatzemente, deren physikalische Eigenschaften mit denen der tetrakalziumphosphathaltigen vergleichbar sind. Als eine wichtige Voraussetzung dafür gelten hohe Konzentrationen von Phosphationen in der Anmischflüssigkeit.

Weitere Zementmischungen

In einer äusserst umfangreichen Studie von DRIESSENS et al. (1994) wurden insgesamt 450 Stoffkombinationen dahin gehend untersucht, ob sie Zemente der folgenden Kriterien bilden könnten: 1) Wurde das angestrebte Produkt gebildet? 2) War die Aushärtezeit kürzer als 60 Minuten? 3) Ist die Druckfestigkeit nach eintägiger Lagerung in Ringerlösung bei 37 °C höher als 2 MPa? Diese Forderungen konnten die Reaktionsprodukte von 15 Mischungen erfüllen. Dazu gehörten drei Dikalziumphosphatdihydrate, drei Kalziummagnesiumphosphate, sechs Okta-kalziumphosphate und drei Hydroxylapatite mit Kalziumdefizit (Tab. III).

Zemente mit Monomeren als Anmischflüssigkeit

Die relativ langsame Aushärtung und verhältnismässig geringe Endhärte der Kalziumphosphatzemente limitieren deren Anwendungsmöglichkeiten auf mechanisch wenig beanspruchte Gebiete (FUKASE et al. 1990). Deshalb gab es zahlreiche Versuche, diese Schwächen durch den Einsatz hydrophiler Monomere als Anmischflüssigkeit zu überwinden (SUGAWARA et al. 1989, MIYAZAKI et al. 1993, DICKENS-VENZ et al. 1994). Die Druckfestigkeit konnte oft auf diese Weise gesteigert werden, obwohl die Bildung von Hydroxylapatit reduziert oder gar nicht mehr nachweisbar war. Allerdings ging das mit einer Verkürzung der Reaktions- und auch Verarbeitungszeit einher; zum Teil war diese so drastisch, dass eine vernünftige Applizierbarkeit nicht mehr gewährleistet war. Diesen Nachteil wollten MATSUYA et al. (1996) mit der Verwendung eines weniger reaktionsfreudigen Monomers ausgleichen. Mit einer 30%igen wässrigen Lösung von Polymethylvinylethermaleinsäure gelang es, die Druckfestigkeit des Kalziumphosphatzements (Tetrakalziumphosphat + Dikalziumphosphatanhydrid) um ca. 40% auf durchschnittlich 71,01 MPa (nach 24 Stunden) zu steigern. Der Prozess der Aushärtung wurde vor allem durch die Säure-Base-Reaktion zwischen den Karboxylgruppen der Maleinsäure und dem Kalziumphosphat bestimmt. Eine Bildung von Hydroxylapatit

wurde nicht beobachtet. Anhand des gleichen Zements wurde der Einfluss der Korngrösse vom Tetrakalziumphosphat untersucht (MATSUYA et al. 1999). Längeres Mahlen des Pulvers verkleinert die Partikel- und Kristallgrösse und verstärkt die Verzerrung innerhalb des Kristallgitters. Das wiederum erhöht die Reaktionsbereitschaft des Tetrakalziumphosphats und fördert das Ausmass an Verbindungen zwischen den Molekülen der Polymethylvinylethermaleinsäure. Dies führt insgesamt zu einer verbesserten mechanischen Stabilität des Zements.

Biokompatibilität und Verwendung von Kalziumphosphatzementen

Kalziumphosphatzemente, die in medizinischen und zahnmedizinischen Bereichen Anwendung finden, müssen unter feuchten Bedingungen, ohne merkliche Wärmeentwicklung (endotherme Reaktion), nahe dem neutralen pH-Wert und in kurzer Zeit aushärten. Sie dürfen möglichst keine Entzündungsreaktionen bei Hart- und Weichgeweben verursachen. Die Zemente sollten leicht applizierbar sein. Bei chirurgischen Eingriffen zur Augmentation und Rekonstruktion ist in der Regel die Resorbierbarkeit erwünscht, und zwar in der Geschwindigkeit, wie neuer Knochen gebildet wird (SCHMITZ et al. 1999, CHOW & EANES 2001). In Fällen, bei denen eher die Abdichtung im Vordergrund steht, ist es langfristig gesehen vermutlich besser, wenn der Zement nicht oder nur gering resorbierbar ist. Ein Beispiel hierfür ist die Verwendung innerhalb der Endodontie.

Tetrakalziumphosphat + Dikalziumphosphatanhydrid/-dihydrat

Kompatibilität gegenüber Knochen- und Weichgewebe

LIU et al. (1997) zeigten, dass der von ihnen verwendete Zement (Tetrakalziumphosphat + Dikalziumphosphatanhydrid + Hydroxylapatit) nicht toxisch ist. Alle Tests zur Mutagenität und potenziellen Karzinogenität waren negativ. Bei der Implantation in den Femoralknochen von Hasen konnte nach einem Monat mikroskopisch eine enge Verbindung zum umliegenden Knochen beobachtet werden. Lediglich eine dünne Bindegewebsschicht mit einer geringen Anzahl von Lymphozyten und Plasmazellen,

Tab. III Kalziumphosphatzemente und einige ihrer Eigenschaften (DRIESSENS et al. 1994)

Reaktionsprodukte	Ausgangsstoffe	Zusätze	W/P (g/g)	Abbind. (min)	Aushärt. (min)	Druckfest. (MPa)
DCPD	MCPM + β -TCP	–	0,50	1	2	2,7
DCPD	MCPM + TTCP	–	0,40	5	10	2,1
DCPD	MCPM + CA + SWH	–	0,30	4	15	6,0
$\text{CaMg}_2(\text{PO}_4)_2$	MCPM + MgO	–	0,50	3	8	3,0
$\text{CaMg}_2(\text{PO}_4)_2$	DCP + MgO + $\text{MgHPO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$	–	0,35	3	6	11,0
$\text{CaMg}_2(\text{PO}_4)_2$	DCPD + MgO + $\text{MgHPO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$	–	0,40	2	4	5,1
OCP	MCPM + CaO	PHA	0,52	4	28	6,1
OCP	DCPD + TTCP	PHA	0,30	4	24	10,0
OCP	DCP + α -TCP	PHA	0,30	8	48	30,0
OCP	MCPM + α -TCP	PHA	0,50	12	52	11,0
OCP	MCPM + TTCP	PHA	0,45	20	80	6,9
OCP	MCPM + CPP	PHA	0,60	3	8	6,5
CDHA	α -TCP	PHA	0,35	12	43	44,0
CDHA	MCPM + CaO + α -TCP	PHA	0,52	3	14	6,3
CDHA	DCP + TTCP	PHA	0,30	8	29	12,0

W/P – Wasser-Pulver-Verhältnis, Abbind. – Abbindezeit, Aushärt. – Aushärtezeit, Druckfest. – Druckfestigkeit, CA – Chlorapatit, SWH – Natriumwhitlockit (Natriumwhitlockite), PHA – Präzipitiertes Hydroxylapatit, CPP – Kalziumkaliumphosphat (Calcium potassium phosphate), CDHA – Kalziumdefizitäres Hydroxylapatit

aber ohne Fremdkörperriesenzellen und Makrophagen wurde gefunden.

Ein etwas anderes histologisches Bild zeigte sich nach fünf Wochen bei einer Studie an Ratten. Der Abbau des in periapikale Läsionen eingebrachten Kalziumphosphatzements war zwar ebenfalls in hohem Masse mit Knochenneubildung und schliesslich der Defektheilung verbunden, jedoch wurden hier im Gegensatz zu LIU et al. (1997) zumindest in der ersten Woche Fremdkörperriesenzellen und Makrophagen in der Umgebung des Zements gefunden. So kann man wahrscheinlich davon ausgehen, dass die Zementresorption in diesem Fall nicht allein durch osteoklastische Vorgänge, sondern auch durch Phagozytose erfolgte (YOSHIKAWA & TODA 2000).

Der gleiche Zement, angemischt mit verdünntem Glycerin, wurde in einer weiteren Studie an Affen als Wurzelfüllpaste verwendet. Alle Füllungen wurden bewusst apikal überstopft. Der Kalziumphosphatzement verursachte im Vergleich zu Grossmans Sealer (Canals®, Showa Yakuhin Kako Co., Tokio, Japan) und N2® (Hager & Werken GmbH & Co. KG, Duisburg, Deutschland) über den gesamten Zeitraum von sechs Monaten die geringsten Entzündungsreaktionen im periapikalen Gewebe. Direkter Kontakt zu neu gebildeten Knochenstrukturen konnte nur beim Kalziumphosphatzement gefunden werden (HONG et al. 1991). Hierzu muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die beiden Vergleichsprodukte Stoffe enthalten, die seit Jahren für ihre mehr oder weniger starke Toxizität bekannt sind. Es handelt sich dabei um Eugenol bzw. Paraformaldehyd.

SUGAWARA et al. (1992) führten histopathologische Untersuchungen durch, um die Biokompatibilität von herkömmlichen Wurzelfüllmaterialien im Vergleich zu Kalziumphosphatzementen zu analysieren. Das Pulver des Zements beinhaltete Tetrakalziumposphat und Dikalziumposphatanhydrid. Dabei benutzten sie unterschiedliche Anmischflüssigkeiten (Polyethylenglykol, flüssiges Paraffin, Glycerin) und gaben bei einigen Mischungen noch Zirkoniumdioxid (ZrO_2) hinzu. Die besten Resultate nach einmonatiger subkutaner Implantation bei Ratten erzielten sämtliche Zementkombinationen und das Hydroxylapatit im Vergleich zu den anderen überprüften endodontischen Materialien: Grossmans Sealer, Kalziumhydroxid-Iod-Paste (Vitapex®, Neo Dental Chemical Products Co., Tokio, Japan) und Guttapercha (GC Co., Tokio, Japan).

Verwendung als Knochenersatzmaterial

In der Kraniochirurgie wird meist mit autogenem Knochen oder mit Methylmethakrylaten (MMA) gearbeitet. In einer Studie von COSTANTINO et al. (1992) wurden Schädeldefekte bei Katzen entweder mit dem «BROWN/CHOW-Zement», einer Mischung dessen mit autogenem Knochen, mit MMA oder gar nicht gefüllt. Die besten Ergebnisse konnten in den Fällen beobachtet werden, die mit dem Kalziumphosphatzement bzw. der Zement-Knochen-Mischung versorgt worden waren. Die Knochenbildung resultierte aus der Kombination von Osteokonduktion und Implantatresorption.

Erste klinische Ergebnisse bei der Verwendung als Knochenersatzmaterial im Bereich des Schädels stimmten optimistisch (KAMERER et al. 1994, KVETON et al. 1995). FRIEDMAN et al. (2000) bezeichneten den Kalziumphosphatzement als überlegen gegenüber MMA bei Rekonstruktionen im knöchernen Gesichts- und Stirnbereich.

Verwendung als Wurzelfüllmaterial

In der Studie von SUGAWARA et al. (1990) übertraf die Dichtigkeit der mit Guttapercha lateral kondensierten Wurzelfüllungen, bei

denen Kalziumphosphatzement als Wurzelfüllpaste verwendet worden war, die derjenigen mit Grossmans Sealer. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von KRELL & MADISON (1985). Dort wurde beim Kalziumphosphatzement eine signifikant höhere Farbstoffpenetration ermittelt. Als mögliche Erklärung könnten der grössere Korndurchmesser des Zementpulvers und das geringere Pulver-Flüssigkeits-Verhältnis in Betracht kommen.

Die Dichtigkeit des Kalziumphosphatzements als alleiniges Wurzelfüllmaterial ist der herkömmlicher Materialien wie lateral kondensierter Guttapercha und Sealapex® ebenbürtig. Wegen der hohen Biokompatibilität bevorzugten CHERNG et al. (2001) dennoch Kalziumphosphatzement, weil dadurch gleichzeitig stärkere entzündliche Reaktionen des periapikalen Gewebes bei versehentlichem Überstopfen vermieden wurden. Um eine spätere Stiftpräparation zu ermöglichen, empfahlen sie, einen einzelnen Silberstift als Platzhalter in die Wurzelfüllung mit einzubringen. Auch CHOHAEB et al. (1987) empfahlen Kalziumphosphatzemente als Wurzelfüllmaterialien.

Andere Kalziumphosphatzemente

Neben dem bisher beschriebenen «BROWN/CHOW-Zement» sind vor allem seit den Neunzigerjahren des zwanzigsten Jahrhunderts eine Vielzahl von anderen Zementen mit zum Teil vergleichbaren Eigenschaften entwickelt worden. Häufig verwendete Komponenten der Zementmischungen stellen Trikalziumposphate dar.

CONSTANTZ et al. (1998) konnten anhand von Implantationen in die Oberschenkelknochen von Hasen zeigen, dass Brushit-Zemente (Monokalziumposphatmonohydrat + Trikalziumposphat + Kalziumoxid mit und ohne Kalziumkarbonatzusatz) nicht dauerhaft stabil sind und in Apatite umgeformt werden. Vor der Transformation ist die Reaktion des Immunsystems auf den Zement vorrangig von Makrophagen bestimmt, während danach hauptsächlich osteoklastische Vorgänge dominierten. Werden die genannten Ausgangsstoffe in einem anderen Verhältnis zueinander gemischt, können sich von vornherein niedrigkristalline Karbonatapatite bilden, die nahezu keine Antikörperreaktionen hervorrufen und deren Resorption mehr oder weniger von Anfang an osteoklastisch verläuft.

Ein aus α -Trikalziumposphat, Dikalziumposphatdihydrat und Hydroxylapatit bestehender Zement besass eine hervorragende Biokompatibilität gegenüber Knochen- und Muskelgewebe von Hunden (YUAN et al. 2000). JANSEN et al. (1995) verwendeten einen Kalziumphosphatzement, um Knochendefekte in Schienbeinen von Ziegen zu füllen. Er bestand wiederum hauptsächlich aus α -Trikalziumposphat und zu 15% aus β -Trikalziumposphat mit kleinen Beimengungen von Hydroxylapatit (ca. 2%). Nach drei und auch nach sechs Monaten lag der Zement zu etwa 85% in Form von Hydroxylapatit vor. Das β -Trikalziumposphat war nicht umgewandelt worden. Die histologische Untersuchung ergab, dass die Anwesenheit des Zements das Einwachsen des Knochens stimuliert hatte. Aktive resorptive Prozesse und der Umbau der Zementpartikel wurden beobachtet. Entzündliche Reaktionen konnten nicht nachgewiesen werden, und das verbliebene Material war von reifem Knochen umgeben.

Auch in anderen Anwendungsbereichen, wie zum Beispiel als retrogrades Wurzelfüllmaterial (SNYDER WILLIAMS & GUTMANN 1996, ROY et al. 2001), als Material für apikale Stopps (COVIELLO & BRILLIANT 1979, GOODELL et al. 1997), als Wurzelfüllpaste (KRELL & WEFEL 1984) und als Material zur direkten Pulpaüberkappung (HELLER et al. 1975, JEAN et al. 1988, CHOHAEB et al.

1991, YOSHIMINE & MAEDA 1995), bewiesen verschiedene Kalziumphosphate bzw. Kalziumphosphatzemente in In-vitro-Studien und Tierversuchen physikalische und biologische Ebenbürtigkeit oder sogar Überlegenheit zu herkömmlichen Materialien. Antibakterielle bzw. antimykotische Effekte gegenüber *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* und *Candida albicans* durch einen aus Monokalziumphosphatmonohydrat und Kalziumoxid bestehenden Zement konnten KOUASSI et al. (2003) nachweisen, sodass ihn die Autoren als potenzielles Material für Pulpaüberkappungen und Unterfüllungen ansahen.

Da Kalziumphosphate die wichtigste anorganische Komponente der Zähne sind, liegt es nahe, mit deren Lösungen Remineralisationen und den Verschluss von Dentintubuli zu erreichen. Vor allem die unterschiedliche Konzentration und der pH-Wert der Kalziumphosphatlösungen scheinen für den Erfolg eine Rolle zu spielen (TUNG et al. 1993).

Einflussfaktoren auf die Biokompatibilität der Zemente

Nicht nur auf die mechanischen Eigenschaften, sondern auch auf die Biokompatibilität haben die unterschiedlichen Anmischflüssigkeiten einen Einfluss. Wurde Tetrakalziumphosphat und Dikalziumphosphatanhydrid mit neutraler Natriumhydrogenphosphatlösung oder 35%iger Zitronensäure angemischt, so konnte nach einwöchiger subkutaner Implantation an Ratten eine sehr hohe Biokompatibilität festgestellt werden. Dienten destilliertes Wasser oder 50%ige Polyakrylsäure als Anmischflüssigkeit, wurden entzündliche Reaktionen beobachtet (TAKECHI et al. 1998). Möglicherweise kann eine zu hoch konzentrierte Säure die Ursache für die in einigen Studien gefundene verminderte Biokompatibilität der auf Trikalziumphosphaten basierenden Zemente sein (JANSEN et al. 1995).

Des Weiteren hat die Korngrösse des Zementpulvers Bedeutung. MATSUYA et al. (1999) zeigten anhand des Tetrakalziumphosphats, dass feinere Pulverpartikel den Anteil von entstehendem Hydroxylapatit steigern. Das wiederum geht einher mit einer verringerten Löslichkeit und höheren Biokompatibilität des abgebundenen Zements.

Schlussfolgerungen

In einigen chirurgischen Bereichen finden Kalziumphosphatzemente bereits rege Anwendung. Ob die vielfach geforderte und favorisierte Bildung von Hydroxylapatit während der Abbindephase tatsächlich zwingend erforderlich ist, ist nicht abschliessend geklärt. Schliesslich wurde selbst beim «Urtyp» der Kalziumphosphatzemente – dem von BROWN & CHOW (1986) vorgestellten Zement (TTCP + DCPD/A) – ein Kalziumdefizit beim Reaktionsprodukt festgestellt; somit entsteht auch hier kein reines Hydroxylapatit.

Mittlerweile sind einige Produkte, wie z. B. Biobon® (ETEX Corporation, Cambridge, USA), Calcibon® (Biomet Merck, Berlin, Deutschland), Norian® SRS (Synthes, Oberdorf, Schweiz) oder Bone source® (Stryker GmbH & Co. KG, Duisburg, Deutschland), verfügbar. Jedoch ist der Einsatz von Kalziumphosphatzementen in der Zahnmedizin über den experimentellen Teil kaum hinausgekommen. Eine Ausnahme stellen verschiedene Wurzelfüllpasten, wie Sankin Apatite® I bis III und Apatite Root Sealer® I und II (alle Sankin Trading Co., Tokio, Japan), dar.

Wie zahlreiche Studien zeigen, besitzen Kalziumphosphatzemente, vor allem auch wegen ihrer ausgezeichneten Biokompatibilität, ein hohes Entwicklungspotenzial. Neben der Verwen-

dung in der Endodontie und Paro-Chirurgie ist in der Zukunft auch deren Einsatz als provisorisches Füllmaterial, als Aufbaufüllmaterial oder gar als definitive Versorgung denkbar.

Summary

NOETZEL J, KIELBASSA A M: **Calcium phosphate cements in medicine and dentistry – a review of literature** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 115: 1148–1156 (2005)

Calcium phosphates represent the largest group of biominerals in vertebrate animals. They also have many uses in industry, agriculture, medicine and everyday life. The calcium phosphates containing the ionic species HPO_4^{2-} and PO_4^{3-} are biologically relevant. In medicine, calcium phosphates have been used for bone regeneration for several decades. The requirement of a mouldable, self-setting material has been fulfilled since the mid-1980s because of the development of calcium phosphate cements. Basically, they consist of a powder (e. g. di-, tri- or tetracalcium phosphates) that is mixed with a liquid. Their properties depend on kind, amount, and location of each atom within the crystal structure. In dentistry calcium phosphate cements play a secondary role at the moment, although they often have an excellent biocompatibility.

This review gives a general idea on development and chemistry of calcium phosphate cements and presents different cement types tested in vitro and in vivo.

Résumé

Les phosphates de calcium constituent le plus grand groupe des minéraux biologiques chez les vertébrés et trouvent en outre des applications variées dans l'industrie, dans l'agriculture, en médecine et dans la vie quotidienne. Sont cependant d'une importance biologique les phosphates de calcium formés par les ions de type HPO_4^{2-} et PO_4^{3-} . Les phosphates de calcium sont déjà utilisés en médecine depuis plusieurs décennies dans le renforcement de l'os. On peut toutefois seulement constater que l'usage de matériaux malléables et durcissants n'a été possible qu'au milieu des années 1980 par le développement des ciments en phosphate de calcium. Ceux-ci sont composés principalement d'une poudre (par exemple les phosphates de bicalcium, de tricalcium ou de tetracalcium) qui est mélangée avec un liquide dont les qualités sont déterminées en priorité par la sorte, par la quantité et par la disposition des différents atomes dans le réseau cristallin. En médecine dentaire, les ciments en phosphate de calcium jouent momentanément un rôle plutôt secondaire, bien qu'ils possèdent souvent une excellente compatibilité biologique. Cette référence bibliographique donne un aperçu du développement et de la chimie des phosphates de calcium et présente différents types de ciments examinés dans les études in vivo et in vitro.

Literaturverzeichnis

- BOHNER M, LEMAITRE J, OHURA K, HARDOUIN P: Effects of sulfates on the in vitro properties of TCP-MCPM-water mixtures. Preliminary in vivo results. *Ceram Trans* 48: 245–259 (1996)
- BROWN P W, FULMER M: Kinetics of hydroxyapatite formation at low temperature. *J Am Ceram Soc* 74: 934–940 (1991)
- BROWN P W, HOCKER N, HOYLE S: Variations in solution chemistry during the low-temperature formation of hydroxyapatite. *J Am Ceram Soc* 74: 1848–1854 (1991)

- BROWN W E, CHOW L C: A new calcium phosphate, water-setting cement. American Ceramic Society, In: *Cements Research Progress* 1986, pp 352–379 (1986)
- BUDECKE E: *Biochemische Grundlagen der Zahnmedizin*. Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York, pp 7–10 (1981)
- CHERNG A M, CHOW L C, TAKAGI S: In vitro evaluation of a calcium phosphate cement root canal filler/sealer. *J Endod* 27: 613–615 (2001)
- CHOHAYEB A A, ADRIAN J C, SALAMAT K: Pulpal response to tricalcium phosphate as a capping agent. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71: 343–345 (1991)
- CHOHAYEB A A, CHOW L C, TSAKNIS P J: Evaluation of calcium phosphate as a root canal sealer-filler material. *J Endod* 13: 384–387 (1987)
- CHOW L C, EANES E D: *Octacalcium phosphate*. Karger, Basel, pp 1–16 (2001)
- CONSTANTZ B R, BARR B M, ISON I C, FULMER M T, BAKER J, MCKINNEY L, GOODMAN S B, GUNASEKAREN S, DELANEY D C, ROSS J, POSER R D: Histological, chemical, and crystallographic analysis of four calcium phosphate cements in different rabbit osseous sites. *J Biomed Mater Res* 43: 451–461 (1998)
- COSTANTINO P D, FRIEDMAN C D, JONES K, CHOW L C, SISSON G A: Experimental hydroxyapatite cement cranioplasty. *Plast Const Sur* 90: 174–185 (1992)
- COVIELLO J, BRILLIANT J D: A preliminary clinical study on the use of tricalcium phosphate as an apical barrier. *J Endod* 5: 6–13 (1979)
- DICKENS-VENZ S H, TAKAGI S, CHOW L C, BOWEN R L, JOHNSTON A D, DICKENS B: Physical and chemical properties of resin-reinforced calcium phosphate cements. *Dent Mater* 10: 100–106 (1994)
- DRIESSENS F C M, BOLTONG M G, BERMUDEZ O, PLANELL J A, GINEBRA M P, FERNANDEZ E: Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements. *J Mater Sci Mater Med* 5: 164–170 (1994)
- FERNANDEZ E, GINEBRA M P, BOLTONG M G, DRIESSENS F C, GINEBRA J, DE MAEYER E A, VERBEECK R M, PLANELL J A: Kinetic study of the setting reaction of a calcium phosphate bone cement. *J Biomed Mater Res* 32: 367–374 (1996)
- FISCHER-BRANDIES E: Tricalciumphosphat und Hydroxylapatit in der klinischen Anwendung. *Zahnarzt* 29: 304–306 (1985)
- FRIEDMAN C D, COSTANTINO P D, SYNDERMAN C H, CHOW L C, TAKAGI S: Reconstruction of the frontal sinus and frontofacial skeleton with hydroxyapatite cement. *Arch Facial Plast Surg* 2: 124–129 (2000)
- FUKASE Y, EANES E D, TAKAGI S, CHOW L C, BROWN W E: Setting reactions and compressive strengths of calcium phosphate cements. *J Dent Res* 69: 1852–1856 (1990)
- GINEBRA M P, FERNANDEZ E, DE MAEYER E A, VERBEECK R M, BOLTONG M G, GINEBRA J, DRIESSENS F C, PLANELL J A: Setting reaction and hardening of an apatitic calcium phosphate cement. *J Dent Res* 76: 905–912 (1997)
- GOODSELL G G, MORK T O, HUTTER J W, NICOLL B K: Linear dye penetration of a calcium phosphate cement apical barrier. *J Endod* 23: 174–177 (1997)
- HELLER A L, KOENIGS J F, BRILLIANT J D, MELFI R C, DRISKELL T D: Direct pulp capping of permanent teeth in primates using a resorbable form of tricalcium phosphate ceramic. *J Endod* 1: 95–101 (1975)
- HENCH L L, SPLINTER R J, ALLEN W C, GREENLEE T K: Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res* 2: 117–141 (1971)
- HONG Y C, WANG J T, HONG C Y, BROWN W E, CHOW L C: The periapical tissue reactions to a calcium phosphate cement in the teeth of monkeys. *J Biomed Mater Res* 25: 485–498 (1991)
- HUBBARD W: Physiological calcium phosphate as orthopedic implant material. #6. Ph. D. Thesis, Marquette University (1974)
- JANSEN J A, DE RUIJTER J E, SCHAEKEN H G, VAN DER WAERDEN J P C M, PLANELL J A, DRIESSENS F C M: Evaluation of tricalcium-phosphate/hydroxyapatite cement for tooth replacement: an experimental animal study. *J Mater Sci Mater Med* 6: 653–657 (1995)
- JEAN A, KEREBEL B, KEREBEL L M, LEGEROS R Z, HAMEL H: Effects of various calcium phosphate biomaterials on reparative dentin bridge formation. *J Endod* 14: 83–87 (1988)
- KAMERER D B, FRIEDMAN C D, COSTANTINO P D, SNYDERMAN C H, HIRSCH B F: Hydroxyapatite cement: A new method for achieving watertight closure in transtemporal surgery. *Am J Otol* 15: 47–49 (1994)
- KOUASSI M, MICHAILESCO P, LACOSTE-ARMYNOT A, BOUDEVILLE P: Antibacterial effect of a hydraulic calcium phosphate cement for dental applications. *J Endod* 29: 100–103 (2003)
- KRELL K F, WEFEL J S: A calcium phosphate cement root canal sealer-scanning electron microscopic analysis. *J Endod* 10: 571–576 (1984)
- KRELL K V, MADISON S: Comparison of apical leakage in teeth obturated with a calcium phosphate cement or Grossman's cement using lateral condensation. *J Endod* 11: 336–339 (1985)
- KVETON J F, FRIEDMAN C D, PIEPMEIER J M, COSTANTINO P D: Reconstruction of suboccipital craniectomy defects with hydroxyapatite cement: a preliminary report. *Laryngoscope* 105: 156–159 (1995)
- LEGEROS R Z: Calcium phosphate materials in restorative dentistry: a review. *Adv Dent Res* 2: 164–180 (1988)
- LEVIN M P, GETTER L, CUTRIGHT D E, BHASKAR S N: Biodegradable ceramic in periodontal defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 38: 344–351 (1974)
- LEVITT S R, CRAYTON P H, MONROE E A, CONDRAE R A: Forming method for apatite prostheses. *J Biomed Mater Res* 3: 683–684 (1969)
- LIU C, WANG W, SHEN W, CHEN T, HU L, CHEN Z: Evaluation of the biocompatibility of a nonceramic hydroxyapatite. *J Endod* 23: 490–493 (1997)
- MATSUYA Y, ANTONUCCI J M, MATSUYA S, TAKAGI S, CHOW L C: Polymeric calcium phosphate cements derived from poly(methyl vinyl ether-maleic acid). *Dent Mater* 12: 2–7 (1996)
- MATSUYA Y, MATSUYA S, ANTONUCCI J M, TAKAGI S, CHOW L C, AKAMINE A: Effect of powder grinding on hydroxyapatite formation in a polymeric calcium phosphate cement prepared from tetracalcium phosphate and poly(methyl vinyl ether-maleic acid). *Biomaterials* 20: 691–697 (1999)
- MIYAZAKI K, HORIBE T, ANTONUCCI J M, TAKAGI S, CHOW L C: Polymeric calcium phosphate cements: analysis of reaction products and properties. *Dent Mater* 9: 41–45 (1993)
- MONROE E A, VOTAVA W, BASS D B, MCMULLEN J: New calcium phosphate ceramic material for bone and tooth implants. *J Dent Res* 50: 860–861 (1971)
- MORGAN E F, YETKINLER D N, CONSTANTZ B R, DAUSKARDT R H: Mechanical properties of carbonated apatite bone mineral substitute: strength, fracture and fatigue behaviour. *J Mater Sci Mater Med* 8: 559–570 (1997)

- NERY E B, LYNCH K L, HIRTHE W M, MUELLER K H: Bioceramic implants in surgically produced infrabony defects. *J Periodontol* 46: 328–347 (1975)
- NEUMÜLLER O A: Römpps Chemie-Lexikon. Franckh'sche Verlagshandlung W. Keller & Co., Stuttgart, pp 572–573 (1979)
- RAMSELAAR M M A, DRIESSENS F C M, KALK W, DE WIJN J R, VAN MULLEM P J: Biodegradation of four calcium phosphate ceramics; in vivo rates and tissue interactions. *J Mater Sci Mater Med* 2: 63–70 (1991)
- ROY C O, JEANSONNE B G, GERRETS T F: Effect of an acid environment on leakage of root-end filling materials. *J Endod* 27: 7–8 (2001)
- ROY D M, LINNEHAN S K: Hydroxyapatite formed from coral skeletal carbonate by hydrothermal exchange. *Nature* 247: 220–222 (1974)
- SCHMITZ J P, HOLLINGER J O, MILAM S B: Reconstruction of bone using calcium phosphate bone cements: a critical review. *J Oral Maxillofac Surg* 57: 1122–1226 (1999)
- SCHROEDER H E: *Orale Strukturbilogie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, pp 73–79 (1992)
- SNYDER WILLIAMS S, GUTMANN J L: Periradicular healing in response to Diaket root-end filling material with and without tricalcium phosphate. *Int Endod J* 29: 84–92 (1996)
- SUGAWARA A, ANTONUCCI J M, TAKAGI S, CHOW L C, OHASHI M: Formation of hydroxyapatite in hydrogels from tetracalcium phosphate/dicalcium phosphate mixtures. *J Nihon Univ Sch Dent* 31: 372–381 (1989)
- SUGAWARA A, CHOW L C, NISHIMURA N, IWANARI S, NISHIYAMA M, MORO I, KUDO I: Histopathological reactions of a new calcium phosphate cement. *J Dent Res* 1995: 191, Abst. 1434 (1995)
- SUGAWARA A, CHOW L C, TAKAGI S, CHOHAYEB H: In vitro evaluation of the sealing ability of a calcium phosphate cement when used as a root canal sealer-filler. *J Endod* 16: 162–165 (1990)
- SUGAWARA A, NISHIYAMA M, KUSAMA K, MORO I, NISHIMURA S, KUDO I, CHOW L C, TAKAGI S: Histopathological reactions of calcium phosphate cement. *Dent Mater J* 11: 11–16 (1992)
- TAKAGI S, CHOW L C, ISHIKAWA K: Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements. *Biomaterials* 19: 1593–1599 (1998)
- TAKECHI M, MIYAMOTO Y, ISHIKAWA K, TOH T, YUASA T, NAGAYAMA M, SUZUKI K: Initial histological evaluation of anti-washout type fast-setting calcium phosphate cement following subcutaneous implantation. *Biomaterials* 19: 2057–2063 (1998)
- TUNG M S, BOWEN H J, DERKSON G D, PASHLEY D H: Effects of calcium phosphate solutions on dentin permeability. *J Endod* 19: 383–387 (1993)
- YOSHIKAWA M, TODA T: Reconstruction of alveolar bone defect by calcium phosphate compounds. *J Biomed Mater Res* 53: 430–437 (2000)
- YOSHIMINE Y, MAEDA K: Histologic evaluation of tetracalcium phosphate-based cement as a direct pulp-capping agent. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79: 351–358 (1995)
- YUAN H, LI Y, DE BRUIJN J D, DE GROOT K, ZHANG X: Tissue responses of calcium phosphate cement: a study in dogs. *Biomaterials* 21: 1283–1290 (2000)