

Caratteristiche osteoconduttive verticali degli impianti in titanio con superfici rivestite in fosfato di calcio: uno studio pilota sui conigli

Eik Schiegnitz, MD;* Victor Palarie, DDS;†Viorel Nacu, MD, PhD;‡Bilal Al-Nawas, MD, DMD, PhD;§
Peer Wolfgang Kämmerer, MD, DMD¶

ASTRATTO

Introduzione:Le caratteristiche osteoconduttive dei diversi rivestimenti superficiali degli impianti sono al centro dell'interesse attuale. Lo scopo del presente studio era di confrontare l'osteconduttività verticale sulla spalla dell'impianto di impianti rivestiti di fosfato di calcio (SLA-CaP) inseriti sopracrestale con impianti convenzionali sabbiati/mordenzati con acido (SLA) in un modello di coniglio.

Materiali e metodi:Gli impianti SLA-CaP e SLA sono stati inseriti bilateralmente nella mandibola di quattro conigli con un design a bocca divisa. Gli impianti sono stati posizionati 2 mm sopracrestale. Dopo 3 settimane, sulla spalla dell'impianto sinistra e destra, sono stati determinati la percentuale di riempimento osseo lineare (PLF) e il contatto osso-impianto (BIC-D).

Risultati:Dopo 3 settimane, è stato possibile trovare osso intrecciato neofornato sulla spalla della maggior parte degli impianti trattati in superficie (75%). Il PLF era significativamente più alto negli impianti SLA-CaP (11,2% contro 46,5%; $N=8$, $P=.008$). Il BIC-D era significativamente aumentato negli impianti SLA-CaP (13,0% contro 71,4%; $N=8$, $P<.001$) pure.

Conclusione:I risultati di questo studio mostrano per la prima volta che le superfici rivestite di fosfato di calcio sugli impianti inseriti sopracrestale hanno caratteristiche osteoconduttive verticali e aumentano significativamente il contatto osso-impianto sulla spalla dell'impianto in un modello di coniglio. In contesti clinici a lungo termine, questi impianti possono contribuire a una migliore altezza ossea verticale.

PAROLE CHIAVE:studio su animali, calcio-fosfato, impianto, caratteristiche osteoconduttive

* Dipartimento di Chirurgia orale e maxillo-facciale, Chirurgia plastica, Centro medico universitario dell'Università Johannes Gutenberg di Magonza, Magonza, Germania;†Università statale di medicina e farmacia "Nicolae Testemitanu", Chisinau, Moldavia, Clinica di chirurgia orale e maxillo-facciale, Chisinau, Moldavia;‡Università statale di medicina e farmacia "Nicolae Testemitanu", Chisinau, Moldavia, Clinica di chirurgia orale e maxillo-facciale, Chisinau, Moldavia;§Dipartimento di Chirurgia orale e maxillo-facciale, Chirurgia plastica, Centro medico universitario dell'Università Johannes Gutenberg di Magonza, Magonza, Germania;¶Dipartimento di Chirurgia orale e maxillo-facciale, Chirurgia plastica, Centro medico universitario dell'Università Johannes Gutenberg di Magonza, Magonza, Germania

Richieste di ristampa: Dr. Eik Schiegnitz, Dipartimento di Chirurgia orale e maxillo-facciale, Chirurgia plastica, Centro medico universitario dell'Università Johannes Gutenberg, Augustusplatz 2, 55131 Magonza, Germania; e-mail: schiegnitz@gmx.com

Gli autori Schiegnitz e Palarie hanno contribuito in egual misura a questo studio.

Non esistono associazioni commerciali o di altro tipo che possano creare una dualità di interessi in relazione all'articolo.

© 2012 Wiley Periodici, Inc.

DOI 10.1111/j.1708-8208.2012.00469.x

INTRODUZIONE

La sostituzione dei denti mancanti mediante impianti endossei in titanio si è rivelata un trattamento efficace sia per i pazienti completamente che parzialmente edentuli.¹⁻³ L'adeguata osteointegrazione di un impianto è la precondizione indiscussa per il successo clinico. Tuttavia, il processo di osteointegrazione è complesso e vari parametri influenzano la formazione ossea attorno agli impianti dentali: materiale dell'impianto, design dell'impianto, superficie dell'impianto, stato dell'osso, tecnica chirurgica e condizione di carico dell'impianto.^{4,5}

I materiali implantari più utilizzati sono il titanio commercialmente puro e le leghe di titanio per la loro eccellente biocompatibilità e proprietà biomeccaniche. Gli eventi di guarigione che portano all'integrazione dell'impianto si verificano principalmente nell'interfaccia tessuto-impianto. «Essendo a diretto contatto con l'osso e i tessuti molli dell'ospite, la superficie dei biomateriali impiantabili svolge un ruolo fondamentale

ruolo nel determinare la biocompatibilità e l'osteointegrazione.⁷Le modifiche superficiali possono cambiare le caratteristiche morfologiche della superficie e influenzare gli eventi cellulari presenti all'interfaccia,^{8,9} portando a risultati diversi sulla velocità e sulla quantità di nuova formazione ossea. Di conseguenza, è stato dimostrato che le modifiche superficiali degli impianti in titanio possono potenzialmente supportare la formazione ossea in siti carenti come difetti circonfenziali,^{10,11} difetti di deiscenza,^{12,13} e difetti della cresta sopraalveolare.¹⁴

Il fosfato di calcio (CaP), principalmente idrossiapatite, è il principale elemento inorganico dell'osso nativo. Il rivestimento con CaP è una delle strategie utilizzate per migliorare le caratteristiche superficiali del titanio. La bioattività dell'idrossiapatite è dovuta ad un legame chimico coesivo del rivestimento apatitico con il tessuto osseo circostante attraverso lo scambio ionico.¹⁵ Questa osteogenesi di scambio consente la formazione ossea bidirezionale sia sul sito ricevente osseo che sul rivestimento CaP.¹⁶ Recentemente è stato fornito un sistema implantare con rivestimento adesivo CaP (Bioactive®) (Figura 1). Il rivestimento bioattivo è un processo elettrochimico di nuova concezione per il rivestimento di impianti dentali in una soluzione acquosa contenente ioni calcio e fosfato. Secondo i dati del produttore, il rivestimento riassorbibile CaP ha uno spessore basso di 20–30 nm, una struttura microcristallina con un'ampia superficie attiva e microporosità con elevato effetto di capillarità sul sangue. Uno studio clinico ha indicato una promettente sopravvivenza a 1 anno e tassi di successo



Figura 1 Impianto rivestito di fosfato di calcio (Bioactive®) (SLA-CaP).

per questo sistema, anche se non migliore rispetto agli impianti convenzionali.¹⁷ Il materiale dell'impianto è costituito da una lega di titanio di grado 5 con microstruttura sabbiata e mordenzata, sistema ad esagono interno, a spirale, conico, autoforante, autofilettante, a doppia spira, con spire profonde e particolarmente affilate decrescenti verso la spalla dell'impianto, consentendo l'impianto auto-ritenzione e mirare ad un'elevata stabilità primaria.

Si può ipotizzare che il rivestimento di CaP possa avere caratteristiche osteoconduttive, migliorando di conseguenza la fissazione meccanica e riducendo il tempo totale di guarigione dell'impianto. Pertanto, lo scopo di questo studio era di confrontare l'osteoconduttività verticale e la percentuale di contatto osso-impianto sulla spalla dell'impianto di impianti in titanio inseriti sopracrestale (superfici rivestite con CaP e convenzionali sabbiate/mordenzate con acido) in un modello di coniglio.

MATERIALI E METODI

Impianti

Tutti gli impianti utilizzati nello studio provenivano da impianti dentali Alfa Gate (3,5 mm × 6 millimetri; Kfar Qara, Israele). Gli impianti erano sabbiati a grana grossa, mordenzati con acido e rivestiti elettrochimicamente con CaP (SLA-CaP; Figura 1) oppure solo sabbiati a grana grossa e mordenzati con acido (SLA).

Animali

Lo studio è stato condotto su quattro conigli bianchi neozelandesi adulti (di 9 mesi) del peso di circa 4-5 kg. Dopo l'approvazione del comitato etico, la parte chirurgica del progetto è stata realizzata presso l'Università Statale di Medicina e Farmacia "N. Testemitanu", Chisinau, Moldavia. I conigli sono stati trattati in conformità sia con le politiche che con i principi di cura degli animali da laboratorio e con le linee guida dell'Unione Europea (86/609/CEE). Gli animali sono stati alloggiati separatamente in condizioni di laboratorio ad una temperatura ambiente di 20–22°C e umidità compresa tra il 30 e il 50%. La temperatura e l'umidità della stanza sono state monitorate quotidianamente. Durante il periodo di acclimatazione e osservazione (almeno 7 giorni), tutti gli animali sono stati nutriti con una dieta standard, hanno avuto la possibilità di mobilitarsi liberamente e hanno avuto libero accesso all'acqua. Gli interventi chirurgici sono stati eseguiti utilizzando procedure asettiche. Una combinazione di ketamina (35 mg/kg) e xilazina (5 mg/kg) è stata somministrata mediante iniezioni intramuscolari per indurre l'anestesia.



figura 2 Immagini cliniche di impianti dentali inseriti sopracrestale nella mandibola laterale di un coniglio con design a bocca divisa.

Operazione chirurgica

I conigli sono stati sottoposti a procedure di disinfezione orale di routine, che prevedevano la pulizia della lingua, l'irrigazione e il risciacquo con clorexidina (0,2%) prima dell'intervento chirurgico. Gli impianti rivestiti con fosfato di calcio (SLA-CaP) o convenzionali sabbati/mordenzati con acido (SLA) sono stati inseriti tramite approccio extraorale bilateralmente secondo un design a bocca divisa nella mandibola laterale dei conigli (Figura 2). Gli impianti sono stati posizionati 2 mm sopracrestale. Gli impianti sono stati inseriti secondo le istruzioni del produttore sotto irrigazione salina esterna permanente. Sono state montate le viti di copertura standard e i lembi sono stati suturati. Le suture sono state rimosse 10 giorni dopo l'intervento.

Preparazione istologica

Gli animali sono stati sacrificati con una dose eccessiva di pentobarbital per via endovenosa 3 settimane dopo l'intervento (100 mg/kg). I campioni sono stati fissati con paraformaldeide al 4%. Gli impianti e i tessuti circostanti sono stati rimossi *in blocco*, immerso per 4 settimane e preparato per l'esame istologico

esame come precedentemente descritto in dettaglio.^{18,19} In breve, i campioni sono stati tagliati con una sega commerciale raffreddata ad acqua (Exakt, Amburgo, Germania) ad uno spessore di 5 mm perpendicolarmente all'asse degli impianti dentali posizionati. Le fette di osso sono state immediatamente ricoperte di polimetilmetacrilato (Technovit 7100, Heraeus Kulzer, Hanau, Germania) e poi tagliate ad uno spessore da 30 a 50MM. I campioni sono stati colorati con blu di toluidina. Per la misurazione istomorfometrica, tutti i vetrini sono stati digitalizzati.

Analisi Istomorfometrica

Per acquisire immagini dai vetrini è stato utilizzato un microscopio Leica DM8000 M (Leica Microsystems, Heidelberg, Germania). Le immagini digitalizzate sono state analizzate istomorfometriche con il programma software Imagej. Imagej può calcolare le statistiche dell'area e del valore dei pixel delle selezioni definite dall'utente ed è ampiamente utilizzato per l'analisi delle immagini mediche e scientifiche. Con questo programma è possibile un'elevata precisione delle misurazioni PIF e del contatto osso-impianto (BIC-D). Le misurazioni sono state eseguite su immagini digitalizzate con un ingrandimento di $\times 10$.

Percentuale di riempimento osseo lineare (PLF)

Sulla spalla dell'impianto sinistra e destra è stato determinato il PLF. Per questo, il rapporto tra il volume totale e l'osso neoformato è di 1,5 mm. È stata valutata la regione di interesse di 1,5 mm (Figure 3 e 4). Sono stati calcolati i valori totali.

Percentuale di contatto osso-impianto (BIC-D)

Il BIC-D sulla spalla dell'impianto è stato calcolato come la lunghezza della superficie dell'impianto in diretta aderenza all'osso

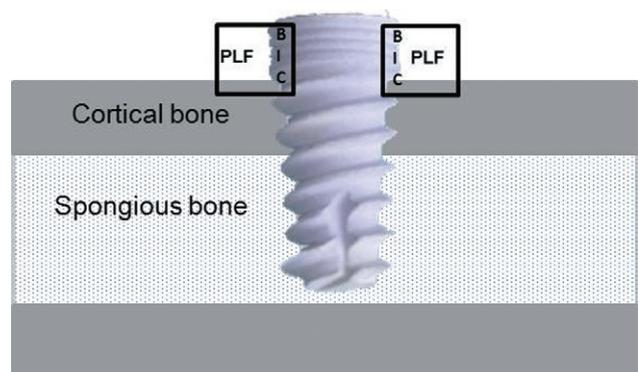


Figura 3 Schema dell'impianto inserito sopracrestale insieme ai parametri determinati, percentuale di riempimento osseo lineare (PLF) e percentuale di contatto osso-impianto (BIC).

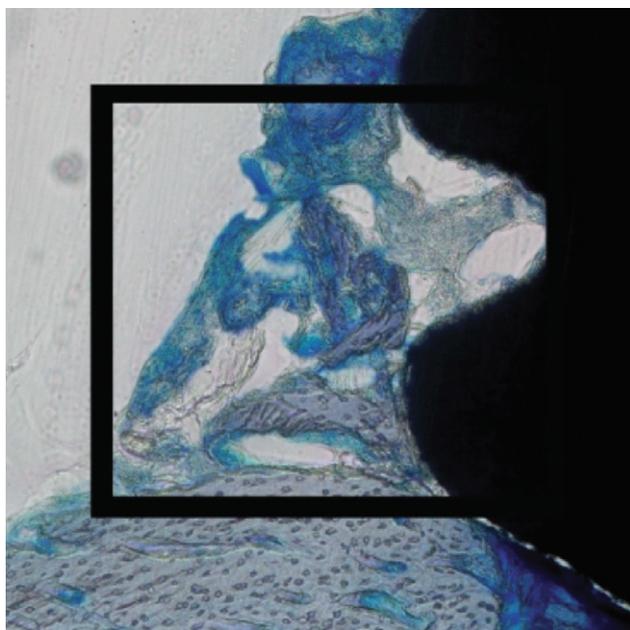


Figura 4 Misurazione di PLF e BIC su un campione istologico digitalizzato (blu di toluidina, $\times 10$).

fuori dalla superficie dell'implianto in corrispondenza della spalla dell'implianto $\approx 100\%$ (figure 3 e 4). Il contatto osseo è stato definito come un intimo contatto di interfaccia tra l'osso e la superficie dell'implianto, senza tessuto molle visibile nel mezzo.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita con test non parametrici utilizzando il pacchetto software IBM SPSS Statistics 19.0 per Windows (IBM, Armonk, NY, USA). Per tutti i parametri è stata esaminata la spalla dell'implianto sinistra e destra. La natura di questo esperimento era esplorativa; pertanto riportiamo descrittivo P valori dei test. P valori di $P < .05$ sono stati definiti significativi.

RISULTATI

La guarigione postoperatoria è stata generalmente tranquilla. Tutti e quattro gli animali hanno completato lo studio e hanno potuto essere inclusi nell'analisi statistica descrittiva. Durante l'intero periodo di studio non sono state notate complicazioni come fratture, reazioni allergiche, gonfiori, ascessi o infezioni. Clinicamente e radiograficamente, tutti gli impianti sembravano essere osteointegrati durante il sacrificio animale.

Analisi Istomorfometrica

Analisi descrittiva. Nuovo osso sopracrestale è stato osservato dopo 3 settimane in 3/4 SLA-CaP (75%) e in 3/4 SLA

impianti (75%). In tutti i casi, l'osso cresceva in un triangolo con la base sull'osso corticale sottostante verso l'implianto (Figura 5).

PLF. Dopo 3 settimane, è stato possibile riscontrare istologicamente osso intrecciato di nuova formazione attorno alla spalla dell'implianto della maggior parte degli impianti. Gli impianti SLA-CaP hanno causato un PLF di 46,5124,0% (Figura 5). Un PLF di 11,21% Per gli impianti SLA non rivestiti è stato misurato il 17,0% (Figura 6). È stata riscontrata una differenza significativa tra i due gruppi ($P = .008$; $N = 8$; Figura 7).

BIC-D. L'analisi istomorfometrica ha inoltre mostrato che il BIC-D nell'area della spalla era 71,4123,8% per gli impianti SLA-CaP e 13,0120,7% per gli impianti SLA. Il BIC-D degli impianti rivestiti con CaP era significativamente più alto rispetto agli impianti non rivestiti ($P < .001$; $N = 8$; Figura 8).

DISCUSSIONE

Nel presente studio, è stata effettuata una valutazione dell'osteococonduttività verticale delle superfici implantari rivestite elettrochimicamente con CaP rispetto agli impianti modificati meccanicamente.

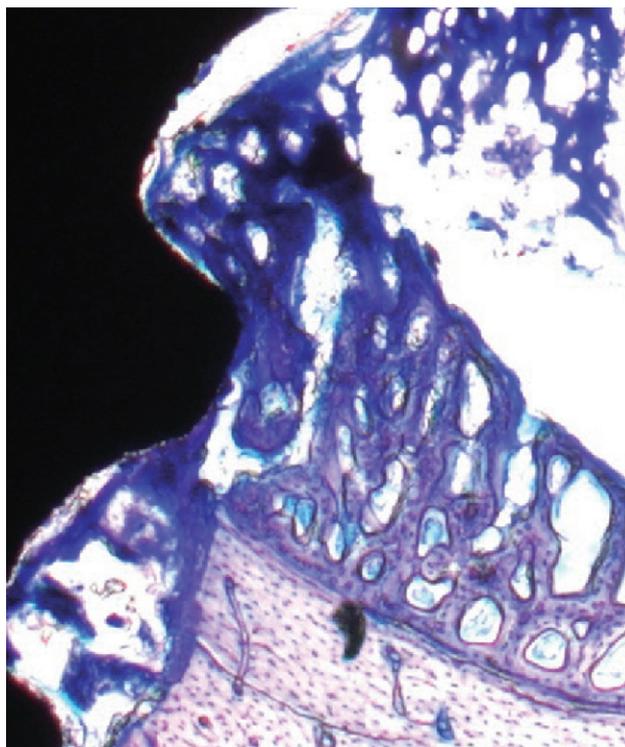


Figura 5 Campione istologico rappresentativo (blu di toluidina, ingrandimento originale $\times 10$) che mostra la nuova crescita ossea dopo 3 settimane sulla spalla dell'implianto di un impianto SLA-CaP.

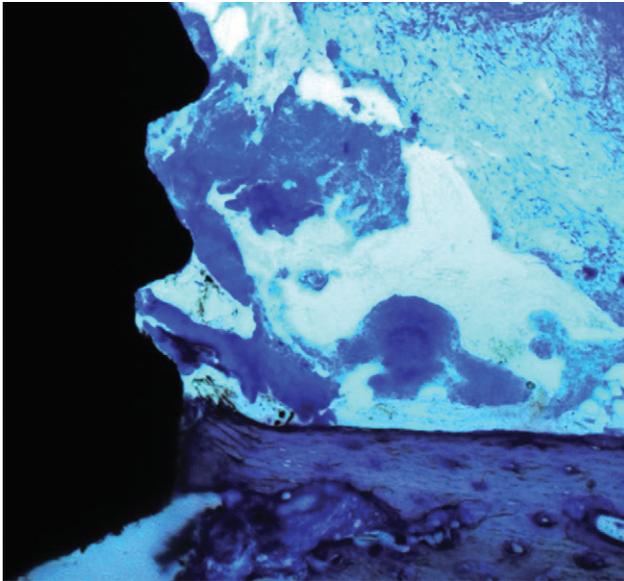


Figura 6 Campione istologico rappresentativo (blu di toluidina, ingrandimento originale $\times 10$) che mostra la nuova crescita ossea dopo 3 settimane sulla spalla dell'impianto di un impianto SLA-CaP.

condotto. Siamo in grado di dimostrare che gli impianti CaP migliorano significativamente PLF e BIC-D rispetto alle superfici convenzionali in un modello di mandibola di coniglio. Questi risultati indicano per la prima volta che le superfici rivestite di CaP sugli impianti inseriti sopracrestale possono avere caratteristiche osteoconduttive sulla spalla dell'impianto e supportano il concetto che i bioattivi

Gli impianti rivestiti con CaP possono avere la capacità di guidare la crescita ossea sopracrestale.²⁰ L'uso di modelli di coniglio è stato raccomandato da diversi autori²¹⁻²³ come strumento utile per testare le caratteristiche della superficie dell'impianto. Il modello della mandibola laterale è stato valutato in precedenza in diversi animali²⁴ e può quindi essere considerato adatto. In questo studio abbiamo utilizzato un'analisi istomorfometrica bidimensionale. Ad oggi, l'istomorfometria bidimensionale è il gold standard per la valutazione dei campioni e abbiamo confrontato i nostri dati con altri studi che hanno utilizzato le stesse tecniche. Per la ricerca futura, una valutazione tridimensionale tramite tomografia microcomputerizzata potrebbe rappresentare un approccio interessante per analizzare l'impianto e il tessuto circostante.

L'interazione iniziale tra biomateriale e ambiente biologico dopo l'impianto avviene in superficie. Esistono numerose superfici disponibili in commercio per gli impianti dentali; l'esatto ruolo della chimica superficiale e della topografia sui primi eventi dell'osteointegrazione è attualmente oggetto di esame.²⁵⁻²⁷ Uno dei concetti utilizzati per migliorare l'osteointegrazione è quello di creare superfici bioattive, promuovendo così le reazioni osso-tessuto all'interfaccia. Il titanio è fondamentalmente considerato bioinerte e non è in grado di formare legami diretti con l'osso, quindi un materiale bioattivo, rivestito sulle superfici dell'impianto in Ti, potrebbe aumentare la reattività superficiale ottimale. Il rivestimento bioattivo di CaP induce la formazione di

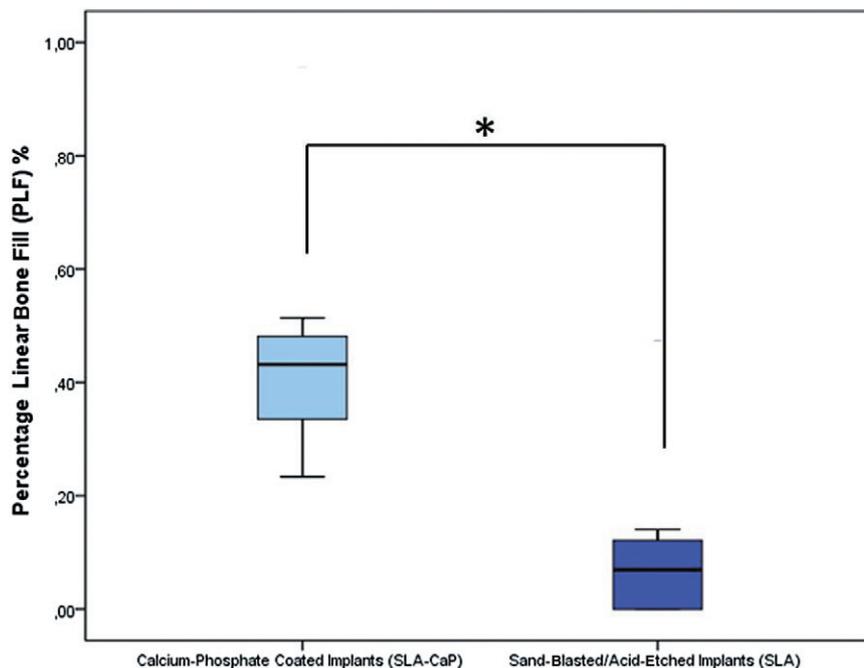


Figura 7 Boxplot che mostrano la percentuale di riempimento osseo lineare (PLF) dopo 3 settimane (0 = 0%, 1 = 100%; * $P < .008$; $N = 8$).

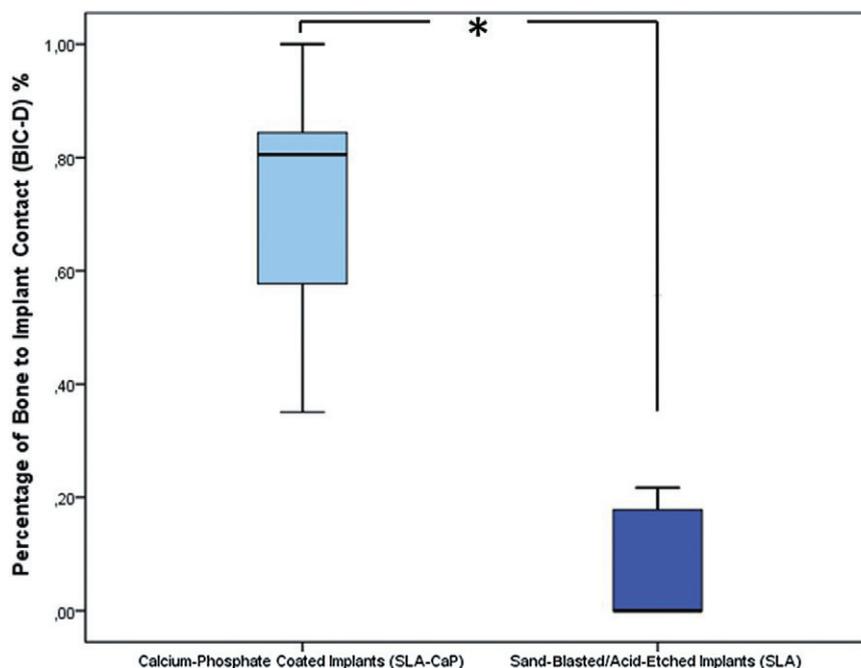


Figura 8 Boxplot che mostrano la percentuale di contatto osso-impianto dopo 3 settimane (0 = 0%, 1 = 100%; * $P < .001$; $N=8$).

strutture allargate che coprono anche forme di impianti complicate insieme ad una maggiore solubilità e un tasso di assorbimento controllato degli ioni calcio e fosfato durante il primo periodo di guarigione dell'osteointegrazione.²⁸ I nostri risultati sono in accordo con altri studi che hanno mostrato una migliore osteointegrazione precoce dei rivestimenti CaP rispetto alle superfici in titanio commercialmente puro.²⁹⁻³¹ Lo studio di Webster e colleghi ha dimostrato che il titanato di calcio promuove l'adesione degli osteoblasti e ha proposto CaTiO_3 come un forte candidato per aumentare l'osteointegrazione.³² Sono stati valutati gli effetti di un rivestimento di calcio nanostrutturato sulle superfici degli impianti in Ti sabbiato sulla formazione ossea perimplantare nelle tibie di coniglio. Si potrebbe dedurre che le superfici rivestite con CaP possano migliorare l'osteointegrazione, probabilmente a causa della chimica della superficie biologicamente attiva.³³ Anche altri gruppi potrebbero mostrare risultati migliori con le superfici rivestite con CaP rispetto alle superfici sabbiate in osso di scarsa qualità.³⁴ Al contrario, l'indagine istologica di Fontana e colleghi ha mostrato che il rivestimento di CaP non ha avuto effetti benefici nel migliorare la forza di legame all'interfaccia osso-impianto in un modello di coniglio.³⁵ La discrepanza di questi risultati può essere dovuta a diversi fattori come un diverso protocollo chirurgico applicato, un diverso modello animale o una diversa tecnica di rivestimento del CaP. La tecnica di deposizione elettrochimica nel presente studio produce un involucro di CaP più solubile rispetto a

rivestimenti spruzzati al plasma. Teoricamente, una maggiore solubilità del CaP può aumentare la risposta ossea iniziale.³⁶ Inoltre, potenziali effetti svantaggiosi a lungo termine, come fratture del rivestimento con conseguente fallimento dell'impianto, possono essere prevenuti se il rivestimento di CaP viene gradualmente riassorbito e sostituito da tessuto osseo. Tuttavia va tenuto presente che teoricamente questo riassorbimento potrebbe portare ad una ridotta stabilità nella fase di rimodellamento. Questo possibile effetto di riassorbimento graduale delle superfici rivestite di CaP non è stato al centro del presente studio e non è stato valutato dopo 3 settimane. Studi a lungo termine potrebbero eventualmente mostrare diverse caratteristiche osteoconduttive verticali degli impianti in titanio rivestiti con CaP. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per esaminare questo effetto. Sebbene in uno studio clinico non sia stata osservata alcuna alterazione negativa, anche dopo il carico precoce dell'impianto.³⁷

Diversi studi hanno indicato che una maggiore composizione di calcio nello strato esterno di ossido può migliorare l'adesione cellulare sulle superfici del titanio aumentando l'adsorbimento delle proteine.³⁴ Dopo l'impianto, il rilascio di CaP nella zona peri-implantare aumenta la saturazione dei fluidi corporei e rilascia un'apatite biologica sulla superficie dell'impianto.³⁸ Questo strato di apatite biologica potrebbe includere proteine endogene e fornire una matrice per l'attaccamento e la crescita delle cellule osteogeniche.³⁹ Di conseguenza, questo strato di apatite biologica migliora il processo di guarigione ossea attorno all'impianto e accelera il processo di guarigione

fissazione biologica di impianti in titanio al tessuto osseo.⁴⁰ Ciò potrebbe spiegare tassi di successo clinico a lungo termine migliori o almeno equivalenti per i rivestimenti CaP rispetto agli impianti in titanio non rivestiti.^{37,41}

CONCLUSIONE

In conclusione, i risultati istomorfometrici di questo studio indicano che la chimica superficiale bioattiva del rivestimento di CaP può fornire potenziali effetti sinergici per la formazione ossea perimplantare attorno agli impianti endossei in titanio. È stato possibile dimostrare che le superfici rivestite con CaP su impianti inseriti sopracrestale hanno caratteristiche osteoconduttive in un modello di coniglio. Sono necessari ulteriori studi per convalidare questi dati preliminari, in particolare riguardo ad un possibile aumento dell'altezza ossea verticale, ad una maggiore stabilità iniziale e ad un successivo maggiore successo clinico.

RIFERIMENTI

- Jemt T, Chai J, Harnett J et al. Un rapporto di follow-up multicentrico prospettico a 5 anni sulle overdenture supportate da impianti osteointegrati. *Int J Impianti maxillofacciali orali* 1996; 11:291-298.
- Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Uno studio prospettico di follow-up di 15 anni su protesi fisse mandibolari supportate da impianti osteointegrati. Risultati clinici e perdita ossea marginale. *Clin Impianti orali Res* 1996; 7:329-336.
- Lambrecht JT, Filippi A, Kunzel AR, Schiel HJ. Valutazione a lungo termine degli impianti in titanio a vite solida ITI sommersi e non sommersi: un'analisi della tabella di vita a 10 anni di 468 impianti. *Int J Impianti maxillofacciali orali* 2003; 18:826-834.
- Kumar V, Sagheb K, Klein MO, Al-Nawas B, Kann PH, Kämmerer PW. Relazione tra valori di qualità ossea derivanti dalla velocità di trasmissione degli ultrasuoni e parametri di stabilità dell'impianto: uno studio ex vivo. *Clin Oral Imp Res* 2011. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02250.x. [Epub prima della stampa].
- Herrmann I, Lekholm U, Holm S, Kultje C. Valutazione delle caratteristiche del paziente e dell'impianto come potenziali fattori prognostici per i fallimenti degli impianti orali. *Int J Impianti maxillofacciali orali* 2005; 20:220-230.
- Puleo DA, Nanci A. Comprensione e controllo dell'interfaccia osso-impianto. *Biomateriali* 1999; 20:2311-2321.
- Al-Nawas B, Wagner W, Grotz KA. Analisi della coppia di inserimento e della frequenza di risonanza di sistemi implantari dentali in un modello animale con impianti caricati. *Int J Impianti maxillofacciali orali* 2006; 21:726-732.
- Klein MO, Bijelic A, Ziebart T, et al. Le superfici in titanio idrofilo con struttura in scala submicronica promuovono la risposta precoce del gene osteogenico per l'adesione e la differenziazione cellulare. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2011.00339.x. [Epub prima della stampa].
- Kämmerer PW, Heller M, Brieger J, Klein MO, Al-Nawas B, Gabriel M. Immobilizzazione di peptidi RGD lineari e ciclici su superfici di titanio e il loro impatto sull'adesione e sulla proliferazione delle cellule endoteliali. *EurCellMater* 2011; 11:364-372.
- Lai HC, Zhuang LF, Zhang ZY, Wieland M, Liu X. Apposizione ossea attorno a due diverse superfici implantari sabbiate, a grana grossa e mordenzate con acido in siti con difetti circolari coronali: uno studio sperimentale sui cani. *Clin Impianti orali Res* 2009; 20:247-253.
- Vignoletti F, de Sanctis M, Berglundh T, Abrahamsson I, Sanz M. Guarigione precoce di impianti inseriti in alveoli estrattivi freschi: uno studio sperimentale nel cane beagle. III: reperti dei tessuti molli. *J Clin Periodontol* 2009; 36:1059-1066.
- Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Rigenerazione ossea in difetti di deiscenza su impianti in titanio SLA chimicamente modificati (SLActive) e convenzionali: uno studio pilota sui cani. *J Clin Periodontol* 2007; 34:78-86.
- Schwarz F, Rothamel D, Herten M, et al. Caratterizzazione immunostochimica della rigenerazione ossea guidata in un difetto di tipo deiscenza utilizzando diverse membrane barriera: uno studio sperimentale nei cani. *Clin Impianti orali Res* 2008; 19:402-415.
- Wikesjö UM, Qahash M, Polimeni G, et al. Aumento della cresta alveolare mediante impianti rivestiti con proteina morfogenetica ricombinante dell'osso umano-2: osservazioni istologiche. *J Clin Periodontol* 2008; 35:1001-1010.
- Strnad Z, Strnad J, Povysil C, Urban K. Effetto del rivestimento di idrossiapatite spruzzato al plasma sull'osteconduttività di impianti in titanio commercialmente puro. *Int J Impianti maxillofacciali orali* 2000; 15:483-490.
- Weinlaender M. Crescita ossea attorno agli impianti dentali. *Dent Clin Nord Am* 1991; 35:585-601.
- Palarie V, Bicer C, Lehmann KM, Zahalka M, Draenert FG, Kämmerer PW. Risultati iniziali di un sistema implantare con rivestimento adesivo riassorbibile in fosfato di calcio: uno studio clinico prospettico su pazienti parzialmente dentati. *Clin Oral Investig* 2010. DOI: 10.1007/s00784-011-0598-8. [Epub prima della stampa].
- Donath K, Breuner G. Un metodo per lo studio di ossa e denti non decalcificati con tessuti molli attaccati. La tecnica Sage-Schliff (segare e levigare). *J Oral Pathol* 1982; 11:318-326.
- Wagner W, Tetsch P, Ackermann KL, Bohmer U, Dahl H. Studi sperimentali sugli animali sulla rigenerazione ossea in difetti standardizzati dopo l'impianto di ceramica al fosfato tricalcico. *Dtsch Zahnarzt Z* 1981; 36:82-85.
- Bose S, Tarafder S. Sistemi ceramici al fosfato di calcio nel fattore di crescita e nel rilascio di farmaci per l'ingegneria del tessuto osseo: una revisione. *Acta Biomater* 2012; 8:1401-1421.
- Sennerby L, Dasmah A, Larsson B, Iverhed M. Risposte del tessuto osseo agli impianti in zirconia con superficie modificata: a

- studio istomorfometrico e del torque di rimozione nel coniglio. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005; 7 (Supplemento 1):S13-S20.
22. Susin C, Qahash M, Hall J, Sennerby L, Wikesjo UM. Valutazione istologica e biomeccanica degli impianti in titanio rivestiti con fosforilcolina. *J Clin Periodontol* 2008; 35:270-275.
 23. Draenert FG, Kammerer PW, Palarie V, Wagner W. Aumento osseo verticale con impianto dentale simultaneo utilizzando anelli di biomateriale crestale: uno studio su animali di coniglio. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14 (Suppl s1):e169-e174.
 24. Freilich M, Shafer D, Wei M, Kompalli R, Adams D, Kuhn L. Sistema implantare per guidare un nuovo strato di osso. *Microtomografia computerizzata e analisi istomorfometrica nella mandibola del coniglio. Clin Impianti orali Res* 2009; 20:201-207.
 25. Meirelles L, Uzumaki ET, Lima JH, et al. Una nuova tecnica per la modifica personalizzata della superficie degli impianti dentali: un approccio graduale basato sull'impianto ionico ad immersione nel plasma. *Clin Oral Implants Res* 2011. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02352.x. [Epub prima della stampa].
 26. Schlegel KA, Prechtl C, Most T, Seidl C, Lutz R, von Wilmowsky C. Osseointegrazione di impianti SLActive nei suini diabetici. *Clin Oral Implants Res* 2011. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02380.x. [Epub prima della stampa].
 27. de Barros RR, Novaes AB Jr, Queiroz A, de Almeida AL. Guarigione endossea perimplantare precoce di due superfici implantari posizionate in difetti circonfenziali creati chirurgicamente. Uno studio istomorfometrico e di fluorescenza nei cani. *Clin Oral Implants Res* 2011. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02357.x. [Epub prima della stampa].
 28. Zeggel P. Rivestimenti bioattivi al fosfato di calcio per impianti dentali. *Int Mag Impianto orale* 2000; 1:52-57.
 29. Caulier H, van der Waerden JP, Wolke JG, Kalk W, Naert I, Jansen JA. Una valutazione istologica e istomorfometrica dell'applicazione di impianti rivestiti con fosfato di calcio (Ca-P) a vite nell'osso mascellare spongioso della capra. *J Biomed Mater Ricerca* 1997; 35:19-30.
 30. Karabuda C, Sandalli P, Yalcin S, Steflik DE, Parr GR. Confronto istologico e istomorfometrico di impianti rivestiti con idrossiapatite e titanio spruzzati al plasma posizionati immediatamente: uno studio pilota nei cani. *Int J Impianti maxillofacciali orali* 1999; 14:510-515.
 31. Mohammadi S, Esposito M, Hall J, Emanuelsson L, Krozer A, Thomsen P. Risposta ossea a breve termine agli impianti in titanio rivestito con sottile idrossiapatite radiofrequente spruzzata con magnetron nei conigli. *Clin Implant Dent Relat Res* 2003; 5:241-253.
 32. Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, Lanford WA. Maggiore adesione degli osteoblasti sull'idrossiapatite rivestita di titanio che forma CaTiO₃. *J Biomed Mater Res A* 2003; 67:975-980.
 33. Suh JY, Jeung OC, Choi BJ, Park JW. Effetti di un nuovo rivestimento in titanato di calcio sull'osteointegrazione di impianti endossei sabbiati nelle tibie di coniglio. *Clin Impianti orali Res* 2007; 18:362-369.
 34. Jansen JA, van der Waerden JP, Wolke JG. Indagine istologica del comportamento biologico di diversi rivestimenti spruzzati al plasma di idrossiapatite nei conigli. *J Biomed Mater Res* 1993; 27:603-610.
 35. Fontana F, Rocchietta I, Addis A, Schubach P, Zanotti G, Simion M. Effetti di un rivestimento di fosfato di calcio sull'osteointegrazione di impianti endossei in un modello di coniglio. *Clin Impianti orali Res* 2010; 22:760-766.
 36. Ducheyne P, Beight J, Cuckler J, Evans B, Radin S. Effetto delle caratteristiche del rivestimento di fosfato di calcio sulla crescita interna del tessuto osseo postoperatorio precoce. *Biomateriali* 1990; 11:531-540.
 37. Palarie V, Bicer C, Lehmann KM, Zahalka M, Draenert FG, Kammerer PW. Risultati iniziali di un sistema implantare con rivestimento adesivo riassorbibile in fosfato di calcio: uno studio clinico prospettico su pazienti parzialmente dentati. *Clin Oral Investig* 2011. DOI: 10.1007/s00784-011-0598-8. [Epub prima della stampa].
 38. Daculsi G, Laboux O, Malard O, Weiss P. Stato attuale dell'arte della bioceramica bifasica al fosfato di calcio. *J Mater Sci Mater Med* 2003; 14:195-200.
 39. Davies JE. Comprendere la guarigione endossea perimplantare. *J Dent Educ* 2003; 67:932-949.
 40. Barrere F, van der Valk CM, Meijer G, Dalmeijer RA, de Groot K, Layrolle P. Osteointegrazione del rivestimento di apatite biomimetica applicato su impianti metallici densi e porosi nei femori di capre. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2003; 67:655-665.
 41. Geurs NC, Jeffcoat RL, McGlumphy EA, Reddy MS, Jeffcoat MK. Influenza della geometria dell'impianto e delle caratteristiche della superficie sull'osteointegrazione progressiva. *Int J Impianti maxillofacciali orali* 2002; 17:811-815.