

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE CHIRURGICHE**

Ciclo XXVII

**Settore Concorsuale di afferenza: 06E3**

**Settore Scientifico disciplinare: MED 29**

**TITOLO TESI**

**STUDIO DELLA SUPERFICIE DEGLI IMPIANTI DENTALI IN  
TITANIO: LA NANOTECNOLOGIA NELLA VALUTAZIONE DELLE  
NUOVE SUPERFICI IMPLANTARI IN RAPPORTO  
ALL'OSTEOINTEGRAZIONE DEI MASCELLARI**

**Presentata da: Dott. Emanuele Ricci**

**Coordinatore Dottorato**

**Relatore**

**Prof. Andrea Stella**

**Prof. Claudio Marchetti**

**Esame finale anno 2015**

# INDICE

## ABSTRACT

## CAPITOLO I

### 1. ATROFIA DELLE OSSA MASCELLARI

*1.1 Processo di atrofia ossea e sua classificazione.....pag.4*

### 2. IMPLANTOLOGIA ORALE

*2.1 Storia e classificazione dell'implantologia.....pag.6*

*2.2 Impianti di dimensioni ridotte.....pag.7*

### 3. OSTEOINTEGRAZIONE

*3.1 Sistema perimplantare.....pag.9*

*3.2 Storia e descrizione del processo osteointegrativo.....pag.12*

*4. TITANIO E SUE CARATTERISTICHE.....pag.17*

### 5. SUPERFICI DI RIVESTIMENTO IMPLANTARE

*5.1 Ruolo della superficie nell'osteointegrazione.....pag.21*

*5.2 Trattamenti di superficie implantare a livello micrometrico.....pag.27*

*5.2.1 Trattamenti per addizione.....pag.28*

*5.2.2 Trattamenti per sottrazione.....pag.30*

*5.2.3 Trattamenti combinati: superficie SLA.....pag.33*

*5.3 Trattamenti di superficie implantare a livello Nanometrico.....pag.37*

*5.3.1 Superficie Nanotite.....pag.39*

*Bibliografia (Cap. I).....pag.41*

## CAPITOLO II

*Confronto tra 2 sistematiche implantari di dimensioni ridotte, rivestite rispettivamente da superficie classica SLActive e superficie Nanotite, supportanti protesi parziali fisse: studio controllato, prospettico, randomizzato.*

*- Scopo dello studio.....pag.51*

*- Materiali & Metodi.....pag.51*

- Casi clinici.....pag.59
- Risultati.....pag.61
- Discussione.....pag.64
- Bibliografia.....pag.67

**Conclusioni finali.....pag.72**

## **ABSTRACT**

Il presente lavoro parte dalla descrizione dei processi di rimodellamento osseo mascellare a seguito della perdita di elementi dentari e la successiva riabilitazione mediante impianto dentale osteointegrato. Approfondiremo proprio i complessi aspetti dell'osteointegrazione su superfici implantari in titanio sia a livello micro che macroscopico.

Nel campo dell'implantologia, infatti, il titanio risulta essere il materiale maggiormente impiegato in virtù della sua eccellente biocompatibilità e resistenza.

Successivamente prenderemo in analisi i trattamenti di superficie implantare ad oggi più diffusi, lavorati prevalentemente a livello microscopico e infine confronteremo una sistemica trattata tradizionalmente con una innovativa trattata superficialmente a livello nanometrico. Il confronto avverrà in vivo, paragonando i risultati ottenuti clinicamente e radiograficamente tra le 2 sistematiche implantari, utilizzate per ripristinare la funzione masticatoria nei pazienti arruolati.

## **CAPITOLO I**

### **1. ATROFIA DELLE OSSA MASCELLARI**

#### *1.1 Processo di atrofia ossea e sua classificazione*

Il processo alveolo-dentale si forma armonicamente con lo sviluppo e l'eruzione dei denti e regredisce gradualmente quando quest'ultimo è perduto. La presenza del processo alveolare è legata quindi, alla presenza dei denti, e si riassorbe quando le sollecitazioni meccaniche trasmesse dalle radici vengono meno. A seguito della perdita di denti, l'osso subisce delle modificazioni adattative che portano ad una marcata riduzione delle dimensioni della cresta alveolare sia orizzontalmente che verticalmente. Il riassorbimento si manifesta prima sul piano trasversale provocando la classica forma a lama di coltello della cresta alveolare; successivamente coinvolge anche l'altezza dell'osso alveolare e, nei casi più estremi, anche l'osso basale.

In particolare, il mascellare superiore il riassorbimento osseo si verifica principalmente in direzione bucco-palatina. Nella porzione anteriore l'osso alveolare si riduce in larghezza del 25% durante il primo anno e del 40% - 60% nei successivi 3 anni.

Nella regione posteriore del mascellare superiore, la perdita dei denti è solitamente associata non solo a carenze ossee verticale e orizzontale, ma anche con un maggiore grado di pneumatizzazione del seno. Per il mascellare superiore il riassorbimento osseo è uniformemente di tipo centripeto, con una massiva contrazione di tutta la sua struttura.

Nella mandibola si assiste ad un riassorbimento prevalentemente orizzontale nella regione sinfisaria e prevalentemente verticale nella regione posteriore.

Diverse classificazioni delle atrofie ossee sono state proposte negli anni, nel tentativo di facilitare il confronto fra i vari casi e di associare alle diverse situazioni anatomiche un opportuno trattamento terapeutico.

Alcune di queste classificazioni si sono incentrate sul parametro della architettura ossea e della densità del tessuto stesso: tra queste annoveriamo quella redatta da Lekholm & Zarb, nel 1985. Essi hanno considerato la qualità ossea sulla base della valutazione radiografica preoperatoria e della percezione soggettiva della resistenza ossea offerta al passaggio della fresa durante la preparazione del sito implantare.

La loro classificazione distingue:

- Osso Tipo 1: osso compatto e omogeneo quasi esclusivamente corticale (tipico della mandibola atrofica e della sinfisi mandibolare);
- Osso Tipo 2: osso corticale compatto con porzione trabecolare densa (tipico del corpo mandibolare);
- Osso Tipo 3: osso corticale sottile con porzione trabecolare densa (tipico della pre-maxilla);
- Osso Tipo 4: osso corticale sottile con porzione trabecolare di bassa densità (tipico della tuberosità mascellare).

## **2. IMPLANTOLOGIA ORALE**

### *2.1 Storia e classificazione dell'implantologia*

Si intende comunemente col termine implantologia orale quell'insieme di tecniche chirurgiche atte a riabilitare funzionalmente un paziente affetto da edentulia totale o parziale mediante l'utilizzo di impianti dentali, ovverosia presidi medici inseriti chirurgicamente nell'osso mandibolare o mascellare capaci di permettere la connessione di protesi, fisse o mobili, per la restituzione della funzione masticatoria.

Il problema dell'edentulismo, parziale o addirittura totale nei casi più avanzati, risulta una questione di non sempre facile soluzione e di frequente riscontro nella pratica clinica quotidiana dell'Odontoiatra.

La ricerca scientifica risulta essere da sempre molto attiva in questo ambito della chirurgia portando alla scoperta di verità scientifiche che hanno reso questa pratica sempre più sicura e meno invasiva per il paziente.

Gli impianti possono essere di diverse forme, inseriti in diverse sedi con tecniche differenti e infine connessi alle protesi con diverse tempistiche.

L'implantologia endossea è al momento la più diffusa, ed utilizza impianti (corpo implantare propriamente detto) di forma cilindrica/conica più o meno filettati all'esterno e con connessione interna a varia conformazione per la parte emergente (moncone) e più raramente cilindri o coni privi di filettatura esterna ma con analoghi sistemi di connessione interna per il moncone.

In base al protocollo chirurgico si distingue implantologia sommersa e non (transmucosa); in base alla tempistica di utilizzo (funzionalizzazione) avremo carico immediato, anticipato, differito.

L'implantologia endossea si divide fondamentalmente in due grandi scuole: quella italiana e quella svedese. L'implantologia di scuola italiana è storicamente precedente, meno diffusa ma concettualmente ancora oggi è altrettanto importante quanto la seconda. Alla scuola italiana si deve l'introduzione del primo impianto specificamente progettato per il carico immediato, l'introduzione del titanio nella

produzione degli impianti (Stefano M. Tramonte), l'introduzione dell'area di rispetto biologico sui corpi implantari, e la saldatrice endorale (PL. Mondani).

Alla scuola svedese si deve il concetto di "osteointegrazione", sviluppato per primo da Per-Ingvar Branemark, basata sul carico differito e tesa a rendere più controllabile il successo dell'intervento implantologico: prevede l'utilizzo di impianti endossei a vite ed a connessione protesica, con carico differito, ovvero attendendo 3-4 mesi in mandibola e 5-6 in osso mascellare.

Il materiale più utilizzato per la produzione di impianti è il titanio, in forma commercialmente pura o nelle sue leghe ad uso dentale, materiale biocompatibile che non comporta reazioni da parte dell'organismo (popolarmente ma erroneamente note come rigetto).

## *2.2 Impianti di dimensioni ridotte*

La ricerca scientifica mira a risolvere le situazioni cliniche che presentano una insufficiente quantità di osso da riabilitare mediante implantologia tradizionale.

E' stata così introdotta nel panorama implantologico una nuova famiglia di impianti, definibili come impianti corti, caratterizzati da una lunghezza endossea inferiore rispetto agli impianti tradizionali, evitando al paziente una serie di procedure chirurgiche di aumento osseo. Tali tecniche di ricostruzione ossea richiedono tempi di guarigione relativamente lunghi, comportano un aumento dei costi e dei tempi operativi, necessitano di un chirurgo particolarmente esperto ed espongono il paziente ad un maggiore rischio di complicanze (come ad esempio danni neurologici) e di morbidità post-operatoria. Alla luce di queste considerazioni è evidente come le tecniche citate siano sempre più difficilmente accettate dai pazienti stessi.

In letteratura, quando si parla di impianti corti, non vi è uniformità di giudizio rispetto alla definizione degli stessi: la maggior parte degli autori definisce impianto corto come un dispositivo avente una componente intra-ossea di lunghezza minore o uguale a 8 mm. Nel presente studio sono considerati corti impianti di lunghezza 6 mm.

In particolare, gli autori Renouard e Nisand, nella loro revisione delle letteratura redatta nel 2005, hanno analizzato l'impatto della lunghezza e del diametro implantare sul tasso di sopravvivenza, in pazienti parzialmente e totalmente edentuli. Gli autori hanno osservato una maggiore tendenza di fallimento in caso di impianti corti o di largo diametro in associazione ad una ridotta esperienza dell'operatore, ad una preparazione del sito che non tenga conto della densità ossea, all'utilizzo di impianti macchinati e al loro posizionamento in osso di scarsa qualità. Utilizzando una preparazione chirurgica adattata alla densità ossea, impianti con superficie trattata e in mani esperte, la sopravvivenza raggiunge valori paragonabili ad impianti più lunghi e di diametro standard. Gli autori hanno comunque sottolineato che i risultati dovrebbero comunque essere paragonati ad impianti inseriti in osso rigenerato.

Inoltre, lo sviluppo di nuovi sistemi implantari, caratterizzati da microgeometrie superficiali notevolmente diverse da quelle usate in passato, ha determinato un incremento di successo degli impianti corti. Le superfici implantari in titanio macchinato sono state sostituite da superfici trattate chimicamente al fine di renderle ruvide. La ruvidità determina un considerevole incremento di superficie con conseguente aumento di BIC (Bone to Implant Contact).

A conferma di ciò si può considerare uno studio di Hagi et al., pubblicato nel 2004. Questa revisione si è posta l'obiettivo di verificare se i trattamenti della superficie possano migliorare le prestazioni di impianti minori o uguali a 7 mm. Gli impianti con superficie macchinata hanno subito più fallimenti in confronto a quelli con superficie trattata; impianti più corti di 7 mm sono stati più soggetti a fallimento rispetto a quelli maggiori di 7 mm; impianti con superficie ruvida hanno mostrato una maggiore percentuale di successo nel mascellare superiore, mentre con impianti macchinati non sono state trovate differenze nelle percentuali di fallimento tra mandibola e mascellare superiore. Gli Autori concludono affermando che la microgeometria superficiale è il principale fattore determinante le prestazioni degli

impianti minori o uguali a 7 mm. Impianti di tali lunghezze, con superficie ruvida, hanno riportato percentuali di successo paragonabili agli impianti standard.

### **3. OSTEOINTEGRAZIONE**

#### *3.1 Il sistema perimplantare*

Il sistema perimplantare presenta analogie anatomiche e funzionali con i tessuti dento-parodontali. Tale struttura è costituita da mucosa perimplantare, osso alveolare e dalla superficie dell'impianto. A differenza del parodonto non si ha il legamento parodontale, in quanto l'impianto ha un contatto diretto con l'osso alveolare. Inoltre il cemento radicolare è vicariato dal biossido di titanio che si forma sulla parte più esterna della superficie implantare.

Il sistema perimplantare è un complesso sistema tissutale che si forma dopo l'inserzione implantare a causa di un processo di guarigione della ferita. Infatti, in seguito al posizionamento dell'impianto e alla sua esposizione, avviene la conseguente formazione dell'attacco mucoso, che ha la funzione di separatore biologico tra l'ambiente contaminato del cavo orale e il tessuto osseo a cui l'impianto è ancorato. Numerosi studi sono stati condotti, principalmente dalle scuole svedesi, per descrivere l'anatomia del sistema perimplantare. In particolare, su modelli animali sono emerse numerose analogie morfologiche e funzionali tra la mucosa che circonda l'impianto e la gengiva. La mucosa perimplantare è costituita da un attacco epiteliale e un attacco connettivale. La barriera epiteliale e il connettivo perimplantare costituiscono la dimensione biologica dell'impianto, la cui integrità garantisce la separazione tra ambiente esterno e impianto. Qualora tale sigillo venga meno, si potrebbe determinare un'infezione e una risposta infiammatoria locale tale da risultare spesso nel fallimento precoce dell'osteointegrazione. Il tragitto transmucoso si viene a creare precocemente durante la guarigione postchirurgica dei tessuti molli e forma un'effettiva barriera tra l'ambiente orale e il tessuto osseo perimplantare. Tuttavia, mentre l'interfaccia impianto-epiteliale si presenta strutturalmente analoga all'interfaccia dento-epiteliale, esistono marcate differenze

tra l'attacco connettivale al dente e il corrispondente attacco connettivale perimplantare (fig.1).

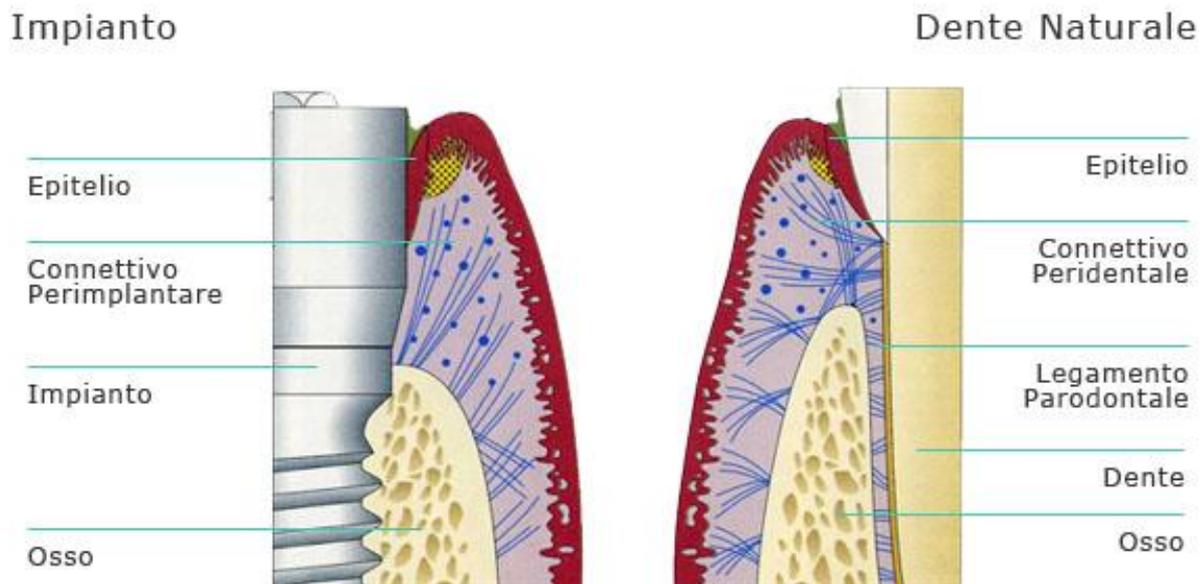


Fig.1: Comparazione sistema implantare vs sistema dentale.

La gengiva, da un punto di vista istologico, sul versante orale e sulculare presenta un epitelio di rivestimento cheratinizzato che si collega all'epitelio giunzionale liscio rivolto verso la corona del dente, terminando a livello della giunzione amelo-cementizia. Il tessuto connettivo sopra alveolare ha uno spessore di circa 3-4 mm e presenta nella sua compagine diversi fasci di fibre collagene:

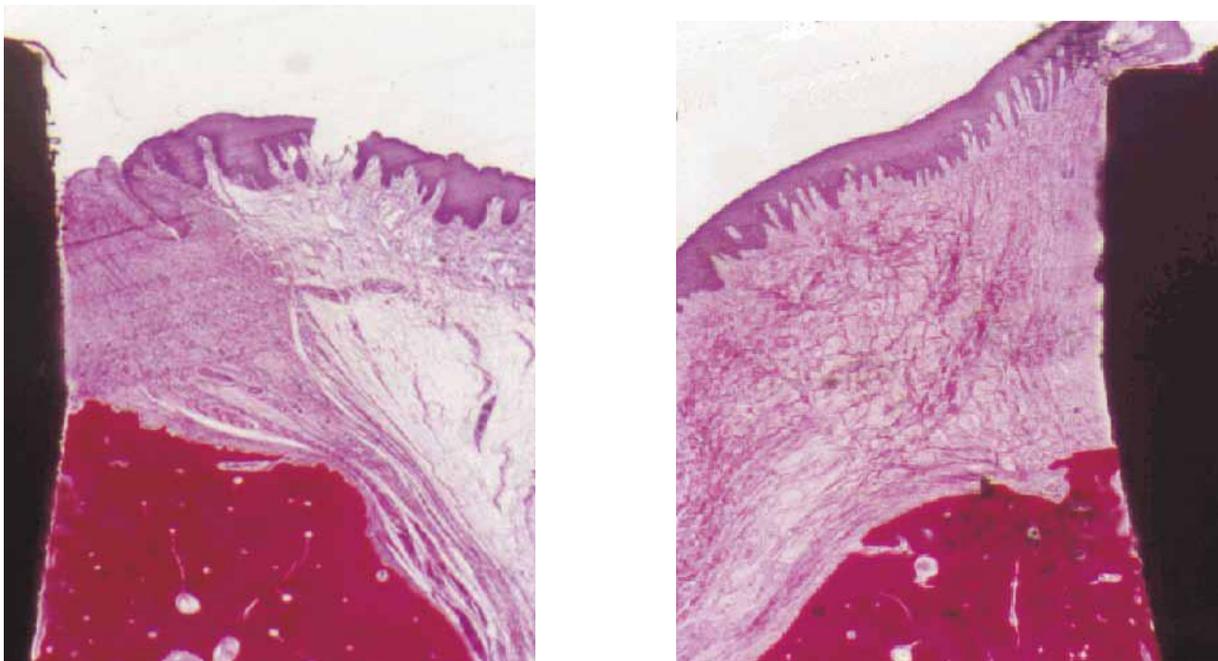
- fibre dentogengivali che dalla porzione sopralveolare del cemento radicolare si aprono a ventaglio entro la gengiva libera;
- fibre dentoperiostali che dalla porzione sopralveolare del cemento radicolare decorrono parallele e terminano nella gengiva aderente (Fig.2 e 3);
- fibre circolari che decorrono orizzontalmente circondando il colletto del dente;
- fibre transettali che connettono il cemento sopralveolare di due denti adiacenti.

Il legamento parodontale presenta invece uno spessore di 0,2-0,3 mm, e in esso si distinguono le fibre della cresta alveolare, le fibre orizzontali, oblique e apicali.

La barriera epiteliale, così come l'epitelio giunzionale parodontale, presenta pochi strati cellulari che si estendono per 2 mm in senso apicale. Questo epitelio giunzionale aderisce direttamente all'impianto tramite emidesmosomi, a loro volta

collegati all'impianto con filamenti glicoproteici. Sebbene sia stata dimostrata nei ratti una connessione di questo tipo, nelle culture con cellule umane e nell'uomo si è sempre riscontrata una lamina basale fra la cellula epiteliale e l'impianto. È interessante rimarcare la similitudine fra l'epitelio giunzionale dentale e quello implantare. È probabile infatti che la guarigione epiteliale sia un fenomeno indipendente della presenza dei tessuti dentari e pertanto un tentativo dell'organismo di creare una prima struttura di adesione alle conformazioni che possiedono caratteristiche sia intra che extra-corporee, come i denti e l'impianto.

È infine importante sottolineare che non esistono differenze istologiche tra la mucosa perimplantare di un impianto sommerso e uno transmucoso.



*Fig. 2 e 3: Si osservano fibre collagene della mucosa perimplantare che decorrono con andamento variabile e, in prossimità della superficie implantare, assumono un andamento parallelo ad essa. Colorazione eseguita con blu di toluidina e fucsina acida (30X).*

La composizione dei tessuti sopraalveolari, sia intorno al dente, sia intorno all'impianto è stata esaminata da Berglundh e coll. Questi Autori hanno documentato che la mucosa perimplantare ha un contenuto maggiore di collagene (85% contro il 60%) e minore di fibroblasti (1-3% contro 5-15%). Ciò sta a significare che la porzione sopraalveolare della mucosa perimplantare presenta le caratteristiche di un tessuto cicatriziale, ricco di fibre e povero di cellule.

Infine, per quanto riguarda il rifornimento vascolare alla gengiva proviene da due diverse fonti. La prima è rappresentata dai vasi sanguigni sopraperiostali, la seconda è il plesso vascolare del legamento parodontale. Nel sito implantare manca il legamento e di conseguenza anche il plesso vascolare parodontale. Berglundh e coll. hanno osservato che la vascolarizzazione della mucosa perimplantare ha origine esclusivamente dal grande vaso sanguigno sopraperiostale, situato nella parte esterna della cresta ossea. Vicino all'impianto è quindi assente un plesso vascolare in grado di compensare la mancanza del plesso del legamento parodontale.

Nella mucosa perimplantare, il tessuto connettivo sopralveolare apicale all'epitelio giunzionale, non ha quasi rifornimento vascolare.

### *3.2 Storia e descrizione del processo osteointegrativo*

Il termine osteointegrazione, coniato alla fine degli anni sessanta da un chirurgo ortopedico svedese, Per-Ingvar Brånemark, professore di biotecnologia applicata è usato in odontoiatria e in medicina per definire l'intima unione tra un osso e un impianto artificiale senza tessuto connettivo apparente. Si definisce intima unione quando lo spazio e i movimenti relativi fra osso e impianto non superano i 100 micron. La prima volta nel 1952, il Professor Brånemark, si scontrò con questo particolare fenomeno nel corso di una sperimentazione in vivo su coniglio con lo scopo di studiare i processi di guarigione delle fratture ossee. A tal fine sono state appositamente progettate e realizzate componenti di microscopia in titanio da introdurre all'interno dell'osso alla cui estremità è stato posizionato il sistema di lenti di ingrandimento. Queste componenti sono state inserite saldamente all'interno di fori ricavati nel femore degli animali anestetizzati e lasciati in posizione per rilevare gli eventi microscopici durante i processi di guarigione. Al termine degli esperimenti, Brånemark notò l'impossibilità di rimuovere la struttura metallica dalla sua sede. Studi successivi lo convinsero sulla biocompatibilità del titanio e sulla possibilità di integrazione del titanio all'interno dell'osso. Questo fenomeno fu definito osteointegrazione.

In base alle conoscenze attuali, tale unione avviene solo quando l'impianto è realizzato in titanio, anche se teoricamente qualsiasi materiale (preferibilmente metallico) che sia dotato di una micromorfologia adeguata e che sia privo di proteine potrebbe indurre osteointegrazione.

Ma facciamo un passo indietro: per esaminare questo aspetto è necessario rivedere brevemente quelli che sono i processi di guarigione ossea dopo il trauma provocato dalla creazione di un alveolo chirurgico e dall'applicazione di un impianto, che causa l'interruzione dei vasi sanguigni ossei con conseguente sanguinamento. Proprio ciò determina il contatto tra i liquidi biologici dell'ospite e la superficie dell'impianto appena inserito; in seguito si avrà flogosi associata a induzione e invasione cellulare, che si protrarrà per 2-4 giorni dal trauma.

Più nello specifico, l'adsorbimento sulla superficie implantare di ioni e macromolecole di origine ematica è immediato e fondamentale anche per la stessa adesione piastrinica: infatti, proteine ematiche come il fibrinogeno permettono l'adesione delle piastrine sulla superficie dell'impianto.

Le piastrine vanno incontro a degranolazione, con rilascio di fattori di crescita quali il platelet derived growth factor (PDGF) e il transforming growth factor beta (TGF-beta), che possiedono attività chemotattica e mitogena nei confronti delle cellule mesenchimali indifferenziate dotate di potenziale osteogenico. Inoltre, le piastrine rilasciano specifici fattori (fattore VIII o di von Willebrand), essenziali nella promozione della diapedesi o migrazione di leucociti ovvero globuli bianchi nello spazio perimplantare. Il richiamo di cellule con potenziale osteogenico e di globuli bianchi nel sito chirurgico, d'altra parte, è garantito dalla stessa interruzione della circolazione sanguigna, contemporanea agli eventi emorragici, che determina degenerazione ischemica del tessuto peri-implantare, riduzione della tensione di ossigeno nel sito chirurgico e stimolo chemotattico anche per le cellule endoteliali. Come abbiamo visto, insieme all'attivazione e all'aggregazione piastrinica, si innesca la cascata coagulativa, che esita nella formazione del coagulo di fibrina. Il risultato è la formazione di un network stabile, cioè una vera e propria rete che rappresenta di

fatto un'autostrada per le cellule che devono raggiungere la superficie implantare, appunto leucociti e cellule osteogeniche.

Le proteine ematiche adsorbite sulla superficie implantare sono moltissime e con svariate funzioni, non limitate all'adesione piastrinica. A livello ultrastrutturale, pertanto, avvengono in questa fase due fenomeni importanti: da un lato, la superficie dell'impianto, ricoperta strutturalmente dallo strato di biossido di titanio, assorbe su di sé una grande quantità di proteine, formando così un biofilm proteico; dall'altro, essa è in grado di legare chimicamente a sé una grande quantità di ioni, tra cui gli ioni calcio e fosfato. In presenza di un'adeguata concentrazione di ioni calcio e fosfato, infatti, si viene a creare uno strato amorfo o nanocristallino di calciofosfati, dello spessore incostante, ma minimo (in genere di 5 nm) che compenetra il biofilm proteico e si organizza al di sotto di esso. Gli anioni e i cationi sono incorporati nello strato di biossido e la formazione di questo strato minerale è rilevante perché, sebbene i meccanismi nei quali è coinvolto siano ancora poco conosciuti, certamente esso è in grado di modellare l'interfaccia tra il titanio e le proteine su di esso adsorbite. Il biofilm proteico, invece, è rappresentato da uno strato inizialmente sottile di proteine, carboidrati, proteoglicani, lipoproteine e glicosaminoglicani, che in breve tempo si organizza in uno strato proteico amorfo di dimensioni variabili (20-500 nm), ricco soprattutto in glicoproteine, proteoglicani e osteopontina (OPN), ma privo di collagene. Non esiste consenso univoco relativamente alle dimensioni di questo strato proteico non collagenico, poiché esso è stato rilevato in diverse forme: alcuni autori lo descrivono come strato acellulare amorfo di dimensioni comprese tra 500 e 600 nm, altri come sottile strato di non più di 50 nm. Questa disomogeneità di spessore potrebbe essere interpretata in relazione non solo allo sviluppo temporale, ma anche alla distribuzione spaziale. Tuttavia, questo strato elettrondenso interfacciale è chiaramente distinto dall'osso mineralizzato e dalla matrice osteoide stessa e prende anche il nome di linea cementante (cement layer). Le cellule si legano alla superficie implantare proprio attraverso questo strato proteico. Il seguente meccanismo è simile a ciò che avviene in natura, laddove la fibronectina, proteina

della matrice extracellulare, si comporta anch'essa come ponte per l'adesione cellulare, sempre attraverso il legame specifico con le integrine, proteine presenti sulla superficie degli osteoblasti e delle cellule mesenchimali indifferenziate, con potenziale osteogenetico. Il legame che coinvolge le integrine e determina l'adesione cellulare alla superficie implantare come alla matrice ossea extracellulare, è descritto come adesione focale.

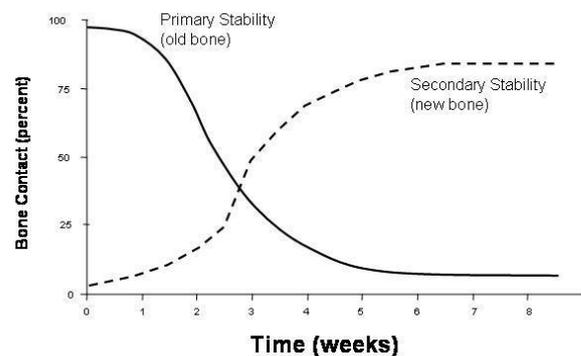
A questo punto (4 - 7 giorno), i macrofagi cominciano la digestione ed eliminazione dell'ematoma e dei tessuti necrotici, con formazione di un blastema fibrocellulare, dotato di un grande potenziale osteogenetico fino alla quarta-sesta settimana. La ferita chirurgica è ormai popolata di cellule mesenchimali dotate di potenziale osteogenetico, provenienti anche dai vasi neoformati: la neoangiogenesi è infatti sempre prerequisito per l'osteogenesi (dalla quarta-sesta settimana in poi).

Si avrà, pertanto, intorno all'impianto, un'osteogenesi con formazione di tessuto osseo primario giovane (osso a fibre intrecciate), che verrà poi rimodellato e sostituito quasi del tutto da tessuto osseo secondario lamellare, allorchè i carichi prima indiretti e poi diretti saranno recepiti dal tessuto osseo stesso.

Nel processo di osteointegrazione, due fattori svolgono un ruolo importante: la stabilità primaria (stabilità meccanica) e la stabilità secondaria (stabilità biologica dopo il rimodellamento dell'osso) dell'impianto nell'osso.

Uno dei maggiori problemi per l'impianto è rappresentato dal rischio di una inefficace o tardiva

osteointegrazione, dovuta a una perdita generale di stabilità tra la seconda e la quarta settimana, ovvero la fase critica di passaggio dalla stabilità primaria a quella secondaria.



È fondamentale introdurre inoltre il concetto di stabilità primaria e secondaria: non appena si inserisce un impianto nell'osso mascellare, alcune aree della superficie entrano a contatto diretto con l'osso. Questo contatto determina stabilità primaria o meccanica e dipende dalla forma dell'impianto, dalla qualità dell'osso e dalla preparazione del letto implantare. La stabilità primaria diminuisce gradualmente nel processo di rimodellamento dell'osso.

La stabilità secondaria, invece, è chiamata in causa successivamente, nel processo di guarigione; quando l'osso è rimodellato e forma nuove aree di contatto con la superficie implantare. Questo nuovo contatto con l'osso è chiamato stabilità secondaria o biologica. Quando il processo di guarigione è terminato, la stabilità meccanica iniziale è completamente sostituita dalla stabilità biologica.

La velocità del processo di osteointegrazione e la sua quantità sono funzione del tipo di superficie dell'impianto, che può presentare una geometria tale da attrarre cellule osteoblaste. Una superficie liscia è meno adatta a questo scopo, per questo motivo si possono utilizzare trattamenti particolari, che analizzeremo in seguito. Studi recenti hanno dimostrato che se l'impianto viene dotato di una superficie di tipo spugnoso, il processo è notevolmente più rapido e intimo. Per contro, una superficie spugnosa o con rugosità molto accentuata è molto più esposta a colonizzazioni batteriche che posso facilmente portare alla perdita dell'impianto stesso.

A livello strutturale, il processo di osteointegrazione su di una superficie implantare comprende delle fasi abbastanza complesse ed il coinvolgimento di molteplici fattori (tra i più importanti la microstruttura e la chimica superficiali), i quali influiscono sul risultato sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo.

Gli studi di Osborn e Newesley hanno mostrato che la neoformazione ossea avviene attraverso due fenomeni, l'osteogenesi a distanza e quella da contatto. Nel primo caso la deposizione da parte degli osteoblasti e la successiva mineralizzazione avviene in una direzione che va dalla periferia verso l'impianto, ossia l'osso va a circondare gradualmente la vite. Nel secondo processo si verifica un'osteointegrazione in direzione opposta, dall'impianto alla periferia. L'apposizione di nuovo osso esige un

continuo richiamo di cellule dall'osso e dal circolo sanguigno verso l'impianto, dato che gli osteoblasti, dopo il differenziamento, sono solo in grado di produrre osso per apposizione. Una volta che essi si sono polarizzati, producono proteine ECM, specialmente collagene, con lo scopo di dare una struttura precisa all'interfaccia osso-impianto, che, dopo la calcificazione, si tramuta in matrice osteoide e infine in tessuto osseo.

Perché l'osteointegrazione avvenga nel modo più corretto e soddisfacente possibile, si sono sviluppati diversi trattamenti superficiali, che consentono di irruvidire la topografia: si preferiscono superfici rugose alle lisce perché assorbono di più le biomolecole coinvolte nei processi sopra descritti, favoriscono di più la differenziazione degli osteoblasti, aumentano la sintesi di ECM e incrementano l'aggregazione delle piastrine.

Bisogna precisare l'osteointegrazione è legata anche ai concetti di osteoinduzione e osteoconduzione. Con la prima definizione si indica la stimolazione delle cellule osteoprogenitrici alla differenziazione osteoblastica, fenomeno che dà avvio all'osteogenesi, quindi la "induce". L'osteoconduzione riguarda invece la crescita dell'osso su di una superficie, implica dunque l'esistenza di superfici più o meno osteoconduttive, ossia in grado di favorire meglio o peggio l'adesione e l'adattamento delle cellule al sito implantare. Si vede come l'ancoraggio diretto (l'osteointegrazione) tra impianto e nuovo osso, se si mantiene con successo e senza interposizione di tessuto fibroso (al contrario, l'osteofibrointegrazione comporta reazioni infiammatorie, riassorbimento osseo e fallimento dell'impianto), non sia altro che il risultato concreto di una precedente osteoinduzione e osteoconduzione.

#### **4. TITANIO E SUE CARATTERISTICHE**

I metalli sono apprezzati dal punto di vista meccanico in quanto sono elastoplastici: hanno modulo elastico e carico di snervamento elevati, un'alta resistenza alla fatica e sono duttili. Grazie a queste peculiarità sono in grado di resistere bene al carico e non si deformano quasi per niente dal punto di vista elastico e plastico (permanente).

Il metallo più biocompatibile è sicuramente il titanio: esso occupa la ventiduesima posizione della tavola di Mendeleev e appartiene alla quarta colonna del gruppo dei metalli di transizione. Questo metallo, rispetto ad altri in uso fin dall'età preistorica (ferro, rame e bronzo), è stato scoperto relativamente di recente, in una valle della Cornovaglia (Menachan Valley) nel 1791, dal chierico William Gregor.

Inoltre ha proprietà eccellenti dal punto di vista ingegneristico; esso mostra bassa densità, alta resistenza (resistente quanto l'acciaio e due volte più dell'alluminio), basso modulo di elasticità, bassa conducibilità termica, bassa espansione termica, eccellente resistenza alla corrosione, facilità di lavorazione, biocompatibilità, periodo di dimezzamento radioattivo estremamente corto, che consente il suo uso nei sistemi nucleari, non è magnetico ed è in grado di sostenere temperature estreme, grazie al suo alto punto di fusione. Inoltre, il titanio è immune all'attacco corrosivo dell'acqua salata o degli ambienti marini.

I primi utilizzi applicativi del titanio, alla fine degli anni trenta, riguardano il settore militare: carri armati, aerei, sommergibili. Gli studi sulle possibili applicazioni, iniziati nel periodo fra le due guerre mondiali, sfociano nel secondo dopoguerra con i primi casi d'uso del titanio nell'industria aeronautica e aerospaziale; in chirurgia medica le leghe di titanio, grazie alla loro ottima biocompatibilità, vengono usate con successo per la realizzazione di valvole cardiache, come rivestimento per apparecchi bioimmersi come i pacemakers, articolazioni per le anche, perni per ossa fratturate, apparecchi acustici. In chirurgia maxillofacciale queste leghe sono impiegate per la realizzazione di lamine di ricostruzione (pelli artificiali).

Si possono distinguere due forme allotropiche: la forma esagonale (struttura EC)  $\alpha$ -Ti è stabile non oltre 882°C, la forma cubica (struttura CCC)  $\beta$ -Ti è stabile a temperature superiori a 882°C; la prima si stabilizza in lega con l'alluminio, la seconda col vanadio. Dalla forma  $\alpha$  a quella  $\beta$  aumenta la grandezza granulare media. E' necessario precisare che le leghe hanno caratteristiche peggiori rispetto al titanio puro dal punto di vista della biocompatibilità, a causa del possibile rilascio di ioni alluminio e vanadio; risultano migliori invece dal punto di vista meccanico.

La lega di titanio più usata in campo biomedico è la Ti6Al4V, con il 6% di alluminio e il 4% di vanadio: è caratterizzata da un modulo di elasticità più basso rispetto alle leghe di cobalto, ma più alto rispetto al titanio puro (che rimane comunque più resistente alla corrosione rispetto alle leghe). Inoltre, più impurezze si aggiungono, maggiore è la resistenza e minore è la duttilità, con una grande variabilità che consente di scegliere il materiale adatto in base all'esigenza (Tab. 1).

	Titanio				Legga
	Qualità 1	Qualità 2	Qualità 3	Qualità 4	Ti6Al4V
Carico a rottura(MPa)	240	345	450	550	860
Carico di snervamento(MPa)	170	275	380	485	795
Allungamento a rottura(%)	24	20	18	15	10
Modulo elastico E(GPa)	103	103	103	105	114
Strizione a rottura(%)	30	30	30	25	25

Tab.1: Proprietà meccaniche del titanio e della lega Ti6Al4V (da J.B. Park and R.S. Lakes: *Biomaterials: an Introduction, 2nd edition Plenum Press, New York, 1992*).

Le caratteristiche che rendono il titanio adatto alle applicazioni protesiche sono sicuramente: la leggerezza (è più leggero anche dell'acciaio ed ha una densità di 4.5 g/cm<sup>3</sup>), la scarsa tossicità, la bassa conduttività termica, l'elevata costante dielettrica, il basso peso specifico e il non essere ferromagnetico. Un vantaggio rispetto ad altri materiali è la migliore resistenza specifica, mentre la scarsa resistenza al taglio e la tendenza a grippare generano delle complicanze. E' inoltre molto reattivo, in particolare all'ossigeno che, penetrando al suo interno, lo rende fragile.

I materiali metallici usati nell'implantologia (caratteristiche in Tab. 2), come in altri ambiti medici, sono considerati avere un buon grado di biocompatibilità, anche se si deve porre attenzione al rischio della corrosione conseguente al contatto con i tessuti, problema che può essere limitato con specifiche procedure durante la lavorazione dei prodotti.

Prima del titanio si sono inizialmente sperimentate nell'implantologia le leghe dell'oro, ma con risultati non soddisfacenti, in conseguenza alla formazione di uno strato fibroso all'interfaccia osso-impianto che di certo non assicura il successo

osteointegrativo; anche le leghe cobalto-cromo introdotte successivamente hanno dato lo stesso risultato.

Tollerabilità biologica: biotolleranza, bioinerzia, bioadesività, bioreattività, tossicità, anallergenicità, acancerogenicità
Resistenza alla corrosione
Resistenza alla rottura
Isoelasticità con il tessuto osseo
Resistenza all'abrasione
Sterilizabilità
Contrasto radiografico positivo: controllo della posizione e del completo rigetto
Buone proprietà isolanti: cattiva conducibilità elettrica, elettroneutralità
Facile tecnica di applicazione

Tab. 2: Riassunto dei requisiti dei materiali implantari.

Ecco dunque che gli altri metalli sono stati progressivamente rimpiazzati dal titanio. La funzione masticatoria è infatti ben in linea con un materiale così resistente.

Le qualità di titanio attualmente disponibili in commercio sono quattro: qualità 1, qualità 2, qualità 3, qualità 4 e differiscono per il diverso contenuto in azoto, carbonio, idrogeno, ferro e ossigeno.

Si precisa che è stata recentemente introdotta una quinta qualità di titanio, solitamente non usata per la fabbricazione degli impianti, per i quali si preferiscono invece le qualità 2 e 3: con queste qualità viene infatti raggiunto un compromesso tra buone proprietà meccaniche (alta percentuale di impurità) e buona osteointegrazione (bassa percentuale di impurità), anche se si tende a privilegiare il secondo obiettivo quando si ha a che fare con innesti dentali. Il contenuto di ossigeno è particolarmente importante per la duttilità e la resistenza del manufatto (essa aumenta aggiungendo anche azoto e idrogeno, i quali contribuiscono contemporaneamente al diminuire della durezza).

Gli impianti in titanio presentano uno strato inerte di ossido, che si forma a contatto con l'aria, con l'acqua e che si riforma velocemente anche dopo un danneggiamento. Il TiO<sub>2</sub> ha una funzione di protezione della superficie dalla corrosione ed è abbastanza sottile (spessore di 3-6 nm), non cristallino, con composizione irregolare, ottenuto con un processo di passivazione chimica di acidi inorganici, che permette di

omogeneizzare la superficie e di aumentare il grado di rugosità a favore di un aumento della quantità di eventuali siti di attacco per le cellule e quindi di una buona osteointegrazione. Con il passare del tempo, lo strato può aumentare il suo spessore, soprattutto in prossimità di tessuto osseo. Poiché, quando si inserisce un impianto, lo strato di ossido può modificarsi ed adsorbire ioni e proteine biologiche indesiderate, e quindi perdere la sua capacità osteoconduttiva, si provvede a derivatizzarlo (l'adsorbimento di questi elementi indesiderati viene scoraggiato). È interessante notare che il  $TiO_2$  ha una struttura simile al  $SiO_2$ , che si trova nel vetro: diventa quindi possibile incorporare nel reticolo fattori utili al processo osteointegrativo.

In conclusione, la resistenza ambientale del titanio dipende soprattutto da un film d'ossido superficiale (principalmente  $TiO$ ) molto sottile, tenace e altamente protettivo, molto stabile al di sopra di un certo range di pH, di potenziale e di temperatura, la cui formazione è particolarmente favorita quando il carattere ossidante dell'ambiente aumenta; per questo motivo, il titanio resiste generalmente agli ambienti leggermente riducenti, neutri e altamente ossidanti fino a temperature ragionevolmente alte. Il titanio sviluppa ossidi superficiali molto stabili con alta integrità, tenacia e buona aderenza. L'ossido superficiale sul titanio, se graffiato o danneggiato, è in grado immediatamente di ricostruirsi in presenza di aria o di acqua.

## **5. SUPERFICI DI RIVESTIMENTO IMPLANTARE**

### *5.1 Ruolo della superficie nell'osteointegrazione*

Il processo di osteointegrazione, consistente nella migrazione e proliferazione delle cellule osteoblastiche e nelle successive sintesi, deposizione e mineralizzazione della matrice ossea, è enormemente influenzato dalla rugosità e dalla composizione chimica delle superfici, due parametri profondamente correlati fra loro nella determinazione dell'aspetto strutturale e della natura di una superficie implantare.

Essi hanno un ruolo chiave nell'ottimizzazione della risposta biologica dei tessuti perimplantari: conferendo una certa configurazione topografica all'impianto (ne modificano la morfologia, quindi anche l'energia di superficie e la bagnabilità),

vanno a condizionare quantitativamente e qualitativamente la neoformazione ossea. Questo si traduce nella capacità di guidare la proliferazione e il differenziamento cellulari, oltre alla produzione ed il rilascio locale di fattori stimolanti la guarigione del sito attorno alla fixture.

E' importante che si rispetti un determinato grado di rugosità soprattutto nelle fasi iniziali di integrazione di un impianto, durante le quali un buon contatto osso-impianto è fondamentale perché gli osteoblasti aderiscano efficientemente, proliferino, si differenzino e diano avvio alla sintesi dei componenti della matrice, e perché si verifichi un incremento di produzione della fosfatasi alcalina (agisce nella fase di mineralizzazione), di osteocalcina e di TGF- $\beta$  e PGE2 (prostaglandina E2, una sostanza ormono-simile che aumenta l'aggregazione piastrinica nei processi infiammatori).

L'attacco e l'adesione degli osteoblasti, fasi iniziali del processo osteointegrativo, sono proprio determinati dalla morfologia più che da altre caratteristiche superficiali. Nella fase di attacco sono essenziali i microvilli, strutture cellulari che interagiscono con il titanio tramite il legame ionico e le forze di Van der Waals. Nella fase di adesione si ha il coinvolgimento della matrice extracellulare, del citoscheletro e dei recettori di membrana. L'attivazione di determinati segnali controlla la conformazione delle cellule e le guida a differenziarsi: questo può avvenire grazie alle adesioni focali, complessi proteici che legano il citoscheletro alla matrice extracellulare; una componente di essi in particolare, la vinculina, ha un ruolo primario. Un'altra proteina, l'OPG (osteoprotegerina, glicoproteina inibitrice del riassorbimento osseo), diminuisce l'azione osteoclastica ed agisce quindi sul rimodellamento locale dell'osso che circonda l'impianto.

In uno studio in vitro di Passeri et al. (2009) si è valutata la risposta di cellule osteoblasti che primarie a diverse superfici, con lo scopo di sottolineare in che modo morfologie differenti modulino in maniera altrettanto differente il comportamento degli osteoblasti, con particolare attenzione ai due processi preliminari prima descritti di attacco e adesione.

Si può notare come le superfici sabbiare e trattate con attacco acido e le superfici rivestite con plasma-spray rivelino già all'inizio un buon contatto fra le cellule ed una proliferazione elevata di esse sul substrato. Queste superfici, se confrontate con quelle levigate (polished) o lisce (machined), mostrano adesioni focali diverse, in virtù del fatto che i loro osteoblasti hanno subito uno stress meccanico più intenso (le adesioni sono infatti viste come dei mecano-sensori e la loro lunghezza è proporzionale allo sforzo applicato dalle fibre di actina; sono rilevabili sulle direzioni lungo le quali le cellule si adattano alla conformazione delle irregolarità superficiali). La conseguenza di una migliore adesione si traduce in contatti più forti e stabili tra le cellule: anche se inizialmente le superfici meno ruvide mostrano una maggiore proliferazione e le più irregolari ne rivelano una più lenta, a lungo termine la situazione volge a favore delle seconde, in quanto nelle prime il tasso proliferativo degli osteoblasti si abbassa.

E' ancora in via definizione una rugosità ottimale, anche se, secondo gli studi di Wennerberg et al., un valore di 1.5  $\mu\text{m}$  sembra accettabile se rapportato con altri valori superiori/inferiori o con gli insoddisfacenti valori delle superfici lisce.

Impianti con uno strato di ossido di titanio più spesso forniscono una risposta osteointegrativa ancor più veloce: è il caso, per esempio, delle superfici nanoporose anodizzate, nelle quali si nota una porosità a livello di nanoscala, oppure di quelle sottoposte a doppio attacco acido (la fibrina si fissa bene sulla superficie, determinando un'attivazione massiccia delle piastrine, quindi una valida regolazione della risposta osteogenica).

Dati i vantaggi e gli svantaggi che ogni tecnica può rivelare, non è possibile definirne una migliore: diventa allora strategica la combinazione di trattamenti allo scopo di ricavare più benefici insieme.

Nel corso dell'ultimo decennio sono stati sviluppati diversi metodi per velocizzare i tempi della guarigione dell'osso attorno all'impianto e per incrementare l'area di contatto tra superficie implantare e tessuto osseo, dalla sabbiatura, al plasma-spray, agli attacchi con acidi. Per esempio, nella sabbiatura, le cellule coinvolte nella

neoapposizione di osso mostrano una predilezione diversa per le superfici in base a quanto sono grandi le particelle usate e a come è caratterizzato il mezzo sabbiante: i macrofagi, al contrario dei fibroblasti, preferiscono le superfici ruvide.

Lo scopo di “progettare” la morfologia di una superficie (si sfruttano trattamenti che creano la microtopografia desiderata) è il controllo dell’osteogenesi, tenendo conto che rugosità di dimensioni inferiori a quelle delle cellule non consentono a queste ultime di appiattirsi del tutto, promuovendone invece, come desiderato, l’attività osteoblastica (studi di Boyan et al.).

Il processo coagulativo risulta altrettanto importante: le indagini di Davies et al. mostrano come le cellule del tessuto connettivo, potenzialmente osteogeniche, abbiano la capacità di migrare attraverso il coagulo che viene inizialmente a crearsi attorno ad un impianto, e si ritrovino poi in un ambiente creato dall’interazione tra sangue e titanio.

L’attivazione delle piastrine consente una corretta guarigione attraverso il rilascio di fattori di crescita e citochine.

A questo proposito è stato fatto un passo avanti, nel senso che non ci si è limitati a considerazioni fisiche o meccaniche, ma si mettono in rilievo aspetti biochimici, sottolineando il legame che la morfologia può avere anche con essi. In tutte queste osservazioni è necessario tener conto di una rugosità, come detto prima, dell’ordine o inferiore a quella dei corpi cellulari. Ecco dunque che sotto questo punto di vista la rugosità si caratterizza come “distanza tra gli elementi morfologici”: la grandezza delle proteine si aggira sui 1-10  $\mu\text{m}$ , quella delle cellule sui 1-100  $\mu\text{m}$ , mentre la lunghezza media di una cellula mesenchimale è di 5-12  $\mu\text{m}$ , per cui una rugosità che superi queste dimensioni “viene interpretata dagli osteoblasti che si trovano tra i picchi come superficie liscia”.

Le prestazioni più in linea con dimensioni così precise sono date da tecniche di attacco con acido o di anodizzazione piuttosto che da trattamenti più tradizionali come la sabbiatura. Quando sono richiesti tali valori di rugosità, si adottano anche processi di finitura superficiale basati sugli ultimi miglioramenti tecnologici.

L'irruvidimento superficiale e le modificazioni chimiche favoriscono dunque l'ancoraggio osseo e la stabilità biomeccanica: tuttavia, nonostante l'efficacia clinica dimostrata dalla gran parte degli impianti disponibili in commercio, non si è ancora riusciti ad individuare con sicurezza l'esatto ruolo, sia a breve che a lungo termine, che i due fattori ricoprono nell'osteointegrazione.

Inoltre, ai fini di una corretta integrazione, bisogna tener conto di fattori biomeccanici (carico biomeccanico che l'impianto deve supportare) e condizioni igieniche: si può dunque notare come il solo trattamento superficiale non basti di per sé ad assicurare il successo osteointegrativo. La prima manifestazione di un fallimento clinico è l'osteofibrointegrazione, che consiste nella formazione di tessuto fibroso attorno all'impianto e nella conseguente perdita di una fissazione meccanica idonea.

Perché rugosità e composizione chimica vadano ad influire direttamente sull'adsorbimento di utili proteine, alcune superfici vengono rese maggiormente osteoconduttive con rivestimenti, per esempio in fosfato di calcio. Si è inoltre rilevato che dalla chimica dipende la caratterizzazione di una superficie idrofilica, preferita alle idrofobiche per il miglior legame che si viene a creare con i fluidi ed i tessuti biologici. I valori per la misura di un parametro quale l'angolo di contatto, che fornisce l'entità del contatto osso-impianto, coprono un range che va da  $0^\circ$  (superficie idrofilica) a  $140^\circ$  (superficie idrofobica); i vantaggi apportati dalle superfici idrofiliche devono però ancora trovare riscontro nelle indagini in vivo.

La rugosità può essere descritta a livello di macro, micro e nano scala. Il livello macro comprende un campo che si estende dalle decine di micron ai millimetri: riguarda la geometria dell'impianto; la microrugosità rappresenta trattamenti di superficie nel range tra 1 e 10 micron ed ha una maggiore resistenza al removal torque rispetto a viti lisce. La scala nanometrica è invece coinvolta negli eventi molecolari e cellulari dell'osteogenesi; essendo il livello più fine, risulta difficile la sua riproduzione. Non si è dunque ancora arrivati nemmeno a definire un valore ottimale che induca un adsorbimento selettivo di proteine al substrato, sebbene si sia

provato che valori di nanorugosità comportano un'accelerazione della guarigione ossea.

Nel 2004, Albrektsson & Wennerberg hanno classificato a livello micrometrico le superfici implantari come segue:

- Superfici lisce: valori  $Sa < 0,5 \mu\text{m}$  (“polished abutment surface”);
- Superfici minimamente ruvide: valori  $Sa 0,5 - < 1 \mu\text{m}$  (“turned”);
- Superfici moderatamente ruvide: valori  $Sa 1 - < 2 \mu\text{m}$  (impianti più comunemente usati);
- Superfici ruvide: valori  $Sa \geq 2 \mu\text{m}$  (TPS)

dove  $Sa$  = Valore di ruvidità superficiale.

Le superfici moderatamente ruvide con un valore di ruvidità superficiale ( $Sa$ ) compreso fra 1 e  $1,5 \mu\text{m}$ , mostrano il più alto livello di contatto osso-impianto (BIC), una più salda fissazione ossea e quindi una maggiore osteointegrazione dell'osso (Wennerberg et al. 1996). Tali superfici sono, ad oggi, le più utilizzate dalle case produttrici implantari.

La ruvidità superficiale infatti, diversamente da una superficie liscia, conferisce al materiale una maggiore resistenza alle forze di trazione e torsione che si sviluppano nell'interfaccia osso-impianto, che sembrerebbe essere correlata alla maggiore superficie disponibile per il contatto osseo, in funzione del grado di ruvidità superficiale (Wennerberg et al. 2009).

Osservazioni condotte da vari studi hanno indicato una migliore interazione dei tessuti molli con le superfici di titanio lisce levigate (Kononen et al. 1992; Cochran et al. 1994), mentre la formazione ossea e l'osteointegrazione sono promossi piuttosto dalle superfici di titanio ruvide (Buser et al. 1991; Martin et al. 1995; Groessner Schreiber & Tuan 1992).

Quando si studia una superficie, gli aspetti da prendere in esame sono essenzialmente morfologici e chimici. Gli aspetti morfologici da studiare sono macrotopografici (nell'ordine dei millimetri, quali design implantare e sua filettatura), microtopografici (nell'ordine dei micrometri, quali topografia e geometria superficiale dell'impianto) e

ultrastrutturali (nell'ordine dei nanometri, quindi gli aspetti nanostrutturali della superficie); ora andremo ad analizzarli. A seguire la tabella (Tab.3) con la classificazione delle superfici implantari dal punto di vista della tecnica di produzione:

Superfici		Tecnica produttiva
Superfici lisce		Tornitura-macchinatura Elettropulizia
Superfici microrugose	Additive	Titanium plasma spray (TPS) Plasma spray calcio-fosfati (HA)
	Sottrattive	Sabbiatura con ossido di allumina ( $Al_2O_3$ ) Sabbiatura con biossido di titanio ( $TiO_2$ ) Acidificazione con acidi forti ( $HCl-H_2SO_4/HF-HNO_3$ ) Acidificazione con acidi deboli
	Combinare	Sabbiate e acidificate
Superfici nanostrutturate	Fisiche	Compattazione nanoparticelle Deposizione assistita raggio ionico (IBAD)
	Chimiche	Acidificazione Alcalinizzazione (NaOH) Anodizzazione-ossidazione
	Deposizione	Deposizione discreta nanoparticelle (DCD) Sol-Gel Auto-assemblaggio di monostrati

Tab.3: Classificazione superfici implantari.

## 5.2 Trattamenti di superficie implantare a livello micrometrico

I trattamenti per impianti che modificano la rugosità e la chimica superficiali con il fine di creare topografie ben precise, riguardano tutti un'alterazione del metallo di base, in specifico dello strato di ossido per le superfici in titanio. La letteratura comprende non una, ma vari tipi di classificazioni delle tecniche utilizzate, in quanto, essendo che una singola modificazione riguarda diversi aspetti, essa può essere vista da angolazioni differenti comunque fra loro correlate.

Sotto il punto di vista della conformazione che la superficie presenta una volta subito il trattamento, si distinguono impianti modificati con tecniche additive, sottrattive, oppure combinate. Un profilo convesso, ovvero con picchi pronunciati, corrisponde alla prima definizione; un profilo concavo, in cui risultano più evidenti cavità o pori, alla seconda. Tra i processi aggiuntivi vi sono i rivestimenti in idrossiapatite o in fosfati di calcio, il TPS (titanium plasma-spray) e la deposizione ionica. Tra i procedimenti sottrattivi si hanno l'elettrolevigatura, la levigatura meccanica, la sabbiatura, l'attacco con acido (mordenzatura acida) e l'anodizzazione elettrochimica.

Per quanto concerne invece la natura della modifica che una lavorazione superficiale può comportare, la morfologia può essere influenzata fisicamente, chimicamente oppure con mezzi biochimici (si rendono cioè le superfici biologicamente attive).

Una superficie opportunamente alterata rilascia ioni o molecole in grado di stimolare la membrana cellulare ed attivare i suoi recettori, in modo che le cellule vengano avviate all'adesione e alla differenziazione. Si ricorda inoltre che sotto l'aspetto biomeccanico una determinata microtopografia conferisce una certa conformazione ai campi tensionali e deformativi, in modo che si verifichino reazioni sia fra superficie e proteine che tra superficie e cellule.

#### *5.2.1 Trattamenti per addizione:*

##### *Titanium-plasma-spray*

Il titanium plasma spray (TPS) è una tecnica additiva che consente la creazione di una superficie irregolare mediante l'aggiunta di particelle di titanio: più precisamente, viene iniettato titanio in polvere in un forno al plasma ad alta temperatura. Le particelle si fondono così sulla superficie, formando uno strato uniforme che può raggiungere le decine di micron, la cui rugosità risultante aumenterà l'area di contatto fra impianto e superficie in modo significativo.

La morfologia tipicamente porosa di questa superficie espone dei picchi rotondi abbastanza distanziati tra loro, ma collegati, e cavità poco accentuate.

I risultati degli studi condotti su queste superfici sono talvolta contraddittori: generalmente si riportano valori per i parametri di rugosità decisamente alti. Si osservano sulla superficie delle fessure tra i difetti globulari, non rinvenibili su impianti lisci, sabbiati o mordenzati. Non sempre la maggiore rugosità ed irregolarità (quindi la maggiore complessità, che comporta un aumento dell'area superficiale anche di un fattore dieci) si traduce in un migliore contatto ossoimpianto: dal punto di vista clinico le TPS causano infatti più riassorbimento osseo marginale rispetto ad altre superfici moderatamente ruvide o lisce. Si può quindi dedurre che un aumento di rugosità sia positivo per la ritenzione meccanica all'interfaccia, ma che un incremento eccessivo del valore (per le TPS si hanno valori di Ra che si aggirano spesso tra i 4 o 5  $\mu\text{m}$ , accettabili, e i 10  $\mu\text{m}$ , decisamente troppi), come spesso si verifica in questo tipo di impianti, arrechi più svantaggi che benefici, ed è anche per questa ragione che vengono piuttosto preferiti i rivestimenti in idrossiapatite.

#### *Rivestimenti con fosfati di calcio*

L'arricchimento della superficie perimplantare con fosfati di calcio (idrossiapatite) velocizza l'adesione degli osteoblasti e la guarigione ossea. La tecnica consiste nel deporre sostanze chimiche con diversi metodi: il plasma-spray, la deposizione a spruzzo (sputter-deposition), il rivestimento solgel, la deposizione elettroforetica, la precipitazione biomimetica.

Nella pratica il trattamento più diffuso risulta il plasma-spray: particelle di idrossiapatite vengono iniettate in un forno al plasma ad alta temperatura (tecnica già vista con il TPS), e vanno poi a fondersi nella formazione di un film superficiale che può arrivare al massimo ad uno spessore di pochi mm: si crea così una superficie con morfologia irregolare. Proprio perché è un trattamento additivo, rispetto ad uno sottrattivo, presenta una maggiore spaziatura fra i difetti creati. Come nelle superfici TPS, si trovano qui gli stessi svantaggi rispetto a superfici più classiche come le sabbiate, anche se questi rivestimenti si sono rivelati leggermente migliori delle TPS. I risvolti clinici hanno difatti dimostrato che, nonostante il rivestimento in HA abbia

un potere osteoconduttivo molto alto nell'attivazione di interazioni strette tra impianto e tessuto biologico (nel quale viene convertita nella forma più stabile di fluoro apatite), può comunque rilasciare nel tempo dei residui. L'uso di questa tecnica rimane perciò limitato in campo odontoiatrico, mentre risulta più diffuso in ortopedia.

### *5.2.2 Trattamenti per sottrazione:*

#### *Sabbiatura*

La sabbiatura (blasting o grit-blasting) rappresenta un processo meccanico di tipo sottrattivo. Tra le particelle sabbianti disponibili, si preferiscono quelle che lasciano una quantità minima di residui: vengono solitamente usate allumina ( $Al_2O_3$ ), corindone (forma minerale dell' $\alpha$ -allumina, a sua volta forma stabile dell'allumina), fosfati di calcio (idrossiapatite), biossido di titanio e rutilo (somigliante al Ti).

La morfologia delle superfici sabbiate è abbastanza regolare, anche se non omogenea quanto le machined, e con cavità vicine tra loro alternate a piccoli picchi.

La rugosità che si va a creare è di tipo macro ed i vari gradi dipendono dalla grandezza delle particelle del mezzo sabbiente (per esempio, particelle in ossido di titanio con una dimensione di circa  $25\ \mu m$  producono una rugosità di  $1-2\ \mu m$ ); a volte si combinano insieme particelle di dimensioni differenti, che devono in ogni caso essere sempre chimicamente stabili e biocompatibili. Esse vengono fatte fuoriuscire ad alta velocità e ad aria compressa da un eiettore: la dinamica del contatto con la superficie produce delle irregolarità più marcate rispetto ad una superficie liscia.

La sabbiatura con allumina produce una rugosità che varia con la granulometria; le particelle vengono incorporate nella superficie e, risultando insolubili in acido, anche dopo una sterilizzazione lasciano dei residui potenzialmente tossici per i tessuti, che possono gravemente compromettere l'osteointegrazione. Se confrontate con il corindone, le particelle più grandi dell' $Al_2O_3$  (diversa granulometria) forniranno una rugosità maggiore, che si traduce in una più alta percentuale di contatto fra impianto e tessuto.

Un'alternativa è costituita dal biossido di titanio (TiO<sub>2</sub>), che determina una rugosità moderata: rispetto all'allumina non ha problemi di tossicità e, se rapportato alle superfici più lisce, fornisce risultati nettamente superiori, oltre ad un alto tasso di successo clinico. Sia in questo caso che nel precedente non si sono però mostrate delle grosse differenze nella formazione di nuovo osso rispetto alle superfici machined: questo significa che la fissazione meccanica con le sabbiate aumenta, ma quella biologica resta pressoché inalterata (studi di Le Guéhennec et al.). I fosfati di calcio (idrossiapatite, fosfato  $\beta$ -tricalcico) sono mezzi sabbianti molto più osteoconduttivi (la superficie si arricchisce di Ca e P) e altamente riassorbibili: al contrario per esempio dell'allumina non lasciano tracce residue, ma le prestazioni dal punto di vista osteointegrativo non si discostano sostanzialmente dagli altri due tipi di sabbatura.

Wennerberg et al. hanno individuato, per le superfici in questione, un possibile buon valore per il parametro Sa in 1.5  $\mu\text{m}$  e un aumento circa doppio dell'area superficiale.

### *Mordenzatura acida*

L'attacco con acido (acid attack), detto anche mordenzatura (etching) è un trattamento chimico sottrattivo che consiste nella rimozione, mediante l'uso di acidi, di una certa quantità di materiale dallo strato di base, con lo scopo di creare delle cavità di diametro variabile da 0.5 a 2  $\mu\text{m}$ .

L'immersione di un impianto in acido (soluzione acquosa non ossidante), a temperatura ambiente o superiore, crea una microrugosità che va ad influire direttamente sull'apposizione di osso attraverso il legame che si viene a creare tra la topografia superficiale e la fibrina che agisce nella guarigione ossea (la superficie è idrofila), cui segue l'adesione delle cellule. Le superfici attaccate con acido esibiscono solitamente delle irregolarità morfologiche più piccole rispetto alle sabbiate, soprattutto verticalmente.

HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> e HF sono gli agenti chimici più diffusi in questo tipo di trattamento, il quale aumenta l'area disponibile e trasforma una superficie anisotropa

in una isotropa. Avvengono difatti reazioni redox nelle quali il metallo si dissolve e viene sviluppato idrogeno, che aderisce in parte alla superficie. Esempi di miscele usate sono HCl/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e HF/HNO<sub>3</sub>, solitamente applicate dopo la sabbiatura; una maggiore aggressività della miscela aumenta la finitura dei difetti, una minore determina una distribuzione di rugosità più precisa. Con un doppio attacco acido (double acid etched) oppure incrementando la dose di acido applicato non si ha un incremento significativo della rugosità.

I processi di mordenzatura sono in continuo perfezionamento (ad esempio il trattamento in soluzione di acido fluoridrico ha dimostrato di incidere significativamente sulla differenziazione osteoblastica): nello specifico, essendo che possono indurre assorbimento di idrogeno da parte della superficie, si tenta di risolvere il problema rappresentato dall'indebolimento delle proprietà meccaniche del metallo, quindi da potenziali fratture (fragilità) e diminuite capacità di carico.

#### *Anodizzazione elettrochimica*

Un impianto sottoposto a processo elettrochimico viene immerso in una soluzione elettrolitica (non necessariamente acquosa) con sostanze ioniche oppure ossidanti e collegato al polo positivo di un circuito elettrico: la superficie funge così da anodo nel processo, controllato comunque da un'alimentazione esterna (anodizzazione elettrochimica, chiamata anche ossidazione anodica).

L'anodizzazione avviene in soluzione elettrolitica con acidi forti (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, HF), ad una temperatura di 20-25 °C ed applicando un voltaggio di circa 80V: si ottiene una crescita dello strato di partenza (a 180-200 nm, rispetto ai 5 nm dell'elettro-levigatura), con presenza di Ti e O ed eventuali contaminanti (carbonio), comunque rimuovibili con i lavaggi. Gli impianti anodizzati attualmente in commercio presentano una morfologia porosa (1-2 micron) ed uno spessore dello strato superficiale che può andare dai 2 ai 7 micron. All'aumento del voltaggio imposto si ha una crescita del contatto osso-impianto.

Oltre che ad alte tensioni, il processo può avvenire anche ad alte correnti (200 A/m<sup>2</sup>), con il risultato di un ispessimento dello strato di ossido a più di 1000 nm: poiché quest'ultimo finisce per dissolversi lungo il percorso convenzionale della corrente e per addensarsi invece su altre regioni, si creano dei micro o nanopori (diametro variabile dalle decine a poche centinaia di nm sulla superficie. E' evidente la dipendenza del risultato da molti fattori (la densità di corrente, la concentrazione di acidi, la composizione e la temperatura dell'elettrolita): gli effetti sono modificazioni della microstruttura e della cristallinità dello strato di ossido, che si traducono in cambiamenti sia biomeccanici che biochimici.

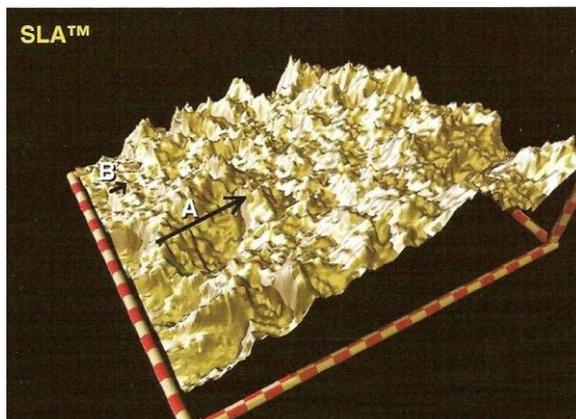
E' forse scontato dire che questi impianti risultano superiori a quelli machined dal punto di vista della fissazione meccanica all'interfaccia (sia in studi su animali che in studi su osso umano), essendo che in una superficie così modificata sono presenti Ca o Mg, i quali aumentano l'osteconduttività e innalzano i valori di Sa. Aggiungendo ioni all'elettrolita usato nel trattamento, la superficie diventa bioattiva, con conseguenti miglioramenti sotto l'aspetto integrativo e del removal torque. In alcune indagini si è inoltre notato che, accoppiando una superficie sabbiata con una anodizzata si ottengono risultati positivi. Ultimamente si sta lavorando in vitro anche a superfici anodizzate a livello ultrastrutturale.

### *5.2.3 Trattamenti combinati:*

#### *SLA (Sabbiatura e Mordenzatura acida)*

In seguito ai buoni risultati forniti dalle due tecniche sottrattive della sabbiatura e mordenzatura acida, si è pensato di unirne i vantaggi in un unico trattamento, al fine di ottenere una superficie SLA (Sandblasted with Long grit corundum followed by Acid etching with Sulfuric and Hydrochloric acid). Essa è stata introdotta nel 1998 ed è una delle superfici ruvide più documentate in implantologia dentale. Viene prodotta utilizzando una grana grande (250-500 micron) mediante tecnica di sabbiatura con particelle di corindone che genera un macrorugosità sulla superficie in titanio. Questa fase è seguita da un bagno di mordenzatura acida forte con una miscela di HCl /

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a temperatura elevata per diversi minuti. Questo crea micro cavità dell'ordine di 2-4µm sovrapposti sulla superficie sabbiata di modo da aumentare ancor più la microrugosità. La topografia risultante offre una struttura ideale per il fissaggio delle cellule ed aiuta a promuovere in particolare l'adesione delle proteine, considerata fondamentale nelle fasi iniziali della guarigione ossea (fig. a latere).



Dalla ricerca in ambito implantologico è in seguito derivata la superficie SLActive, che condivide con la superficie SLA la stessa macro e microtopografia; essa rappresenta la superficie controllo che abbiamo utilizzato nel presente lavoro.

SLActive, tuttavia, è stata ulteriormente migliorata da Straumann in quella che è la chimica della superficie: l'impianto SLActive è caratterizzato da un film di diossido di titanio idrossilato e idratato, che viene prodotto in concentrazioni di N<sub>2</sub> (Azoto atmosferico) prevenendo la contaminazione atmosferica, e infine, viene stoccato e sigillato in fiale di plastica contenenti una soluzione isotonica di NaCl a un pH di 4-6 per preservare la fase chimicamente attiva della superficie.

L'attivazione della superficie avviene proprio grazie al contatto con questa soluzione isotonica. La superficie originale SLA è così attivata, nella sua forma SLActive, che presenta rilevanti, miglioramenti biotecnologici.

La superficie SLActive si caratterizza per possedere un'alta energia libera di superficie (tensione superficiale), è soggetta ad una ridotta contaminazione atmosferica ed è fortemente idrofila con una elevata bagnabilità (quest'ultima proprietà viene misurata dall'angolo di contatto tra una gocciolina di liquido come acqua o sangue ed una superficie orizzontale).

Con SLActive si rileva un angolo di contatto dell'acqua di 0° che deve essere paragonato ai 139° della superficie SLA convenzionale (Zhao et al. 2005).

Jawad et al., nel 2011, ha pubblicato uno studio pilota in cui 15 impianti SLA e 15 SLActive sono stati posti a confronto dopo il posizionamento (su tibia di pecora), mostrando come la superficie SLActive conduca, a seguito di controlli precoci, ad una maggiore e migliore BIC, affiancata ad un RTT (reverse torque test) maggiore e ad una più alta frequenza di risonanza.

Un importante lavoro di Buser del 2004, effettuato su cavie animali (mini pig) permette ancora una volta di compiere un confronto tra la superficie SLA e la SLActive. I controlli della percentuale BIC a 2 settimane (49.30 vs. 29.42%;  $p = 0.017$ ) e a 4 settimane (81.91 vs. 66.57%;  $p = 0.011$ ) hanno mostrato ancora una volta valori BIC% maggiori raggiunti dalla superficie SLActive. A 8 settimane si sono invece mostrati risultati sovrapponibili.

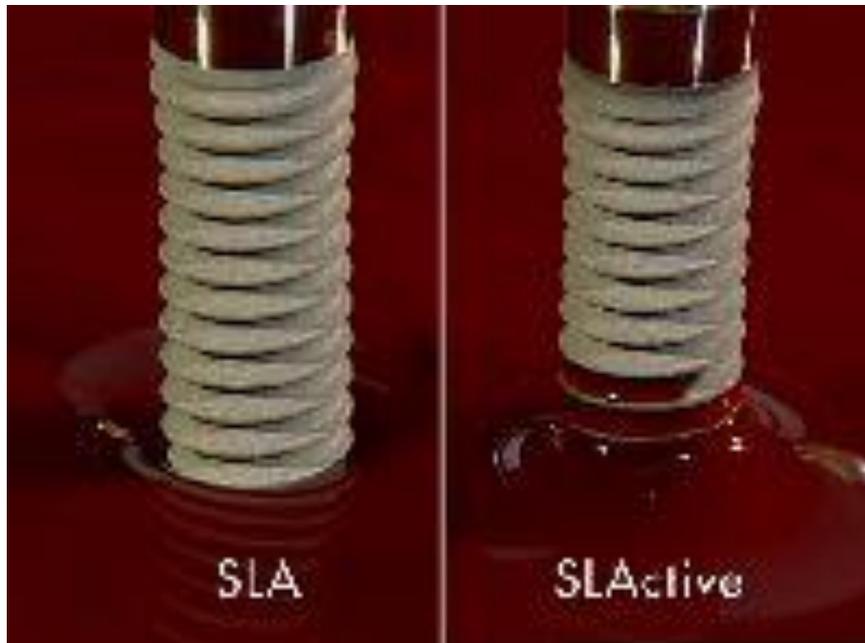
Lang nel 2011 (“Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans”) in una ricerca condotta su un numero limitato di pazienti (28 pazienti volontari) arriva a risultati analoghi, individuando una BIC percentuale superiore per la superficie SLActive rispetto alla SLA nel periodo compreso tra le 2 e le 4 settimane (BIC% a 28 giorni dall’inserimento: BIC SLA 32,4%, SLActive: 48,3%).

Questi lavori conducono alla conclusione che questa superficie possa condurre ad una sostanziale riduzione dei tempi di guarigione, che si attestano attorno alle 6 settimane, come opportunamente dimostrato da studi preclinici (Buser et al. 2004, Schwarz et al. (2006/2007), e clinici ( Zöllner et al. 2008). In particolare il miglioramento maggiore sembra essere dovuto alla grande idrofilia che caratterizza la superficie SLActive, che appare notevolmente incrementata e migliorata (Fig. 4 e 5).



*Fig. 4 e 5: Idrofilia rispettivamente per la superficie SLA e SLActive.*

Infatti, non appena l'impianto viene inserito nell'osso si assiste ad un immediato contatto sangue – fixture (Fig. 6 e 7).



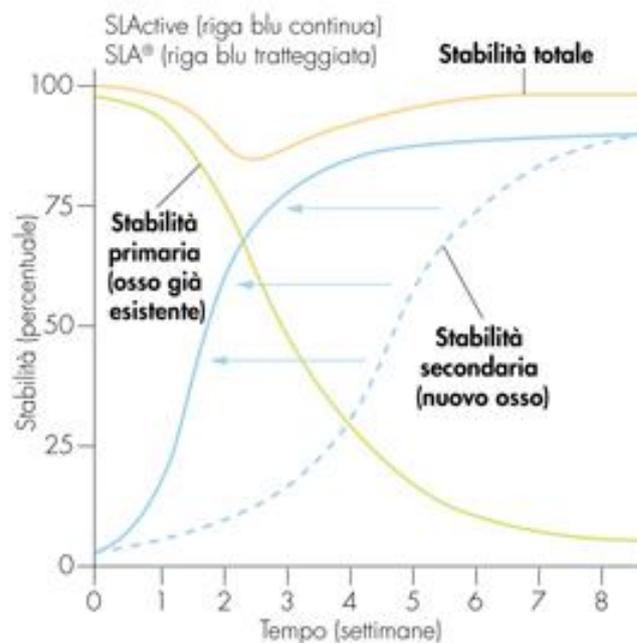
*Fig.6 e 7: Immediato contatto sangue – fixture su entrambe le superfici SLA e SLActive.*

Il sangue viene attratto sulla superficie implantare che è caratterizzata da una elevata idrofilia e bagnabilità: essa è strettamente dipendente dall'energia libera di superficie (molto alta nella superficie SLActive) e incide sul grado di contatto tra la superficie dell'impianto e l'ambiente fisiologico.

Queste caratteristiche conducono a una più rapida osteointegrazione dell'impianto, per via dell'incremento alla stabilità implantare conferito dall'insorgenza di un rapido e stabile coagulo sanguigno (e di tutte le procedure della guarigione e neosteogenesi e neoangiogenesi che seguono successivamente).

SLActive aumenta l'attività cellulare precocemente, con un'aumentata differenziazione degli osteoblasti, un'incrementata produzione di osteocalcina, di collagene di tipo I, di fosfatasi alcalina e di fattori locali di crescita, come VEGF, PGE2 e TGF- $\beta$ 1 (Wang&Zhao et al. 2005), diminuendo il rischio di mancata osteointegrazione specie nella fase precoce del posizionamento, che rappresenta la fase di maggior rischio.

L'osteointegrazione più rapida e marcata così come l'aumentato di contatto diretto osso-impianto di questi impianti provvede a un ancoraggio del dispositivo implantare migliore e più precoce (maggiore stabilità e ritenzione) rendendo pertanto possibile un carico funzionale anticipato alle 6 settimane rispetto a quello convenzionale di 4-6 mesi (Tab.4).



Tab.4: Stabilità implantare in rapporto al tempo di inserimento.

### 5.3 TRATTAMENTI DI SUPERFICIE IMPLANTARE A LIVELLO NANOMETRICO

Il termine "Nanotecnologia" fu coniato nel 1976 da Eric Drexler, il quale definì così la nuova scienza: "[...] una tecnologia a livello molecolare che ci potrà permettere di porre ogni atomo dove vogliamo che esso stia. Chiamiamo questa capacità nanotecnologia, perché funziona sulla scala del nanometro, 1 miliardesimo di metro" Spesso il termine è usato per far riferimento a qualsiasi tecnica capace di funzionare su scale al di sotto del micron, ma ci si deve in realtà riferire al controllo e manipolazione della struttura della materia su scale del nanometro.

Torniamo al livello cellulare dell'osteointegrazione implantare: durante il fisiologico rimodellamento osseo la complessa struttura tridimensionale submicronica prodotta dall'azione degli osteoclasti rappresenta il substrato sul quale va a innestarsi la cosiddetta linea cementante (cement line), costituita da matrice extracellulare non

collagenica deposta dagli osteoblasti. L'interdigitazione di queste due strutture è di importanza fondamentale e dipende strettamente dalla topografia superficiale submicronica della matrice residua. Per tale ragione, a scopo biomimetico, le moderne superfici implantari devono riprodurre le caratteristiche strutturali della matrice residua e pertanto essere nanostrutturate. Un materiale può definirsi nanostrutturato se possiede costituenti di dimensioni inferiori a 100 nm. L'osso umano è un buon esempio di materiale complesso con caratteristiche nano strutturali: infatti, le proteine non collageniche della matrice, insieme alle fibrille collagene e ai cristalli di HA, che sono costituenti naturali dell'osso, sono strutture di dimensioni nanometriche; allo stesso modo, gli osteoni, i sistemi haversiani e le lamelle ossee sono strutture di dimensioni micrometriche, mentre l'osso spugnoso e l'osso corticale nel loro complesso rappresentano strutture superiori e di dimensioni millimetriche. Le superfici nanostrutturate sembrano in grado di modificare la risposta tessutale. Per prima cosa, infatti, esse presentano un'estesa area superficiale e, con essa, energia libera superficiale e bagnabilità elevatissime, in grado di attirare e legare a sé una straordinaria quantità di proteine.

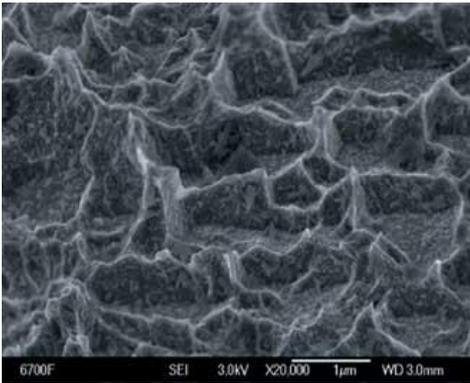
Il tipo, la concentrazione, la conformazione e la bioattività delle proteine plasmatiche in grado di essere adsorbite su un materiale dipendono da chimica superficiale, idrofilicità o idrofobicità, carica, energia e naturalmente topografia superficiale. Pertanto, non sorprende che una superficie nano strutturata possa presentare più siti di legame per proteine specifiche, coinvolte nei meccanismi di adesione cellulare. Webster et al. hanno evidenziato come superfici nanostrutturate fossero in grado di determinare un'aumentata adesione di proteine di legame specifiche, come la vitronectina, rispetto a superfici convenzionali. Le superfici nano strutturate mostrano una superiore adesione da parte degli osteoblasti.

Recenti studi hanno dimostrato come le superfici nano strutturate spingano le cellule a produrre un maggior numero di proteine. Tutto questo è certamente in funzione dell'aumentata adesione di proteine, ma ne è anche indipendente: sembra infatti che

le cellule siano propriamente in grado di “avvertire” la presenza di superfici nanostrutturate, proprio grazie alle integrine. Recentemente, grazie agli straordinari sviluppi nel campo delle nanotecnologie, è stato introdotto sul mercato un discreto numero di superfici con caratteristiche nanotopografiche, ottenute con diverse tecniche produttive. Alcune di queste tecniche hanno lo scopo di ottenere un ispessimento dello strato nanometrico di cristalli di calcio-fosfato che normalmente si forma sullo strato di biossido in seguito all’adsorbimento di anioni e cationi, immediatamente dopo l’inserimento dell’impianto nel sito chirurgico; obiettivo di queste metodiche è rimodellare l’interfaccia tra impianto e biofilm proteico, per poter così stimolare l’apposizione di nuovo osso.

### *5.3.1 Superficie Nanotite®*

L’impianto Nanotite® (Biomet 3i, Palm Beach, FL, USA), modello test del nostro studio, è caratterizzato da una deposizione discreta di nanocristalli (Discrete Crystal Deposit, DCD) di calcio-fosfato su una superficie precedentemente caratterizzata da doppia acidificazione (Osseotite®; Biomet 3i, Palm Beach, FL, USA), quindi con alto livello di rugosità (SA:1,2 micron). Si tratta di una tecnica di strutturazione additiva, che permette di aggiungere alla superficie originaria particelle nanometriche di fosfato di calcio (20-100 nm) altamente cristalline. Le particelle vengono sospese in soluzione e sono spinte ad auto-assemblarsi sull’ossido di titanio presente sulla superficie implantare. La deposizione dei cristalli conferisce alla superficie una topografia nanometrica che si sovrappone alla struttura micrometrica già esistente, con copertura di oltre il 50% della stessa (Fig. 8). Questo tipo di superficie si differenzia in modo sostanziale da quelle ottenute per tradizionale rivestimento plasma spray con HA: essa, infatti, preserva la micro topografia superficiale originale, rendendola al tempo stesso più complessa.



*Fig.8: immagine al SEM a 20.000X della superficie Nanotite.*

Questo tipo di superficie si differenzia in modo sostanziale da quelle ottenute per tradizionale rivestimento plasma spray con HA: essa, infatti, preserva la micro topografia superficiale originale, rendendola al tempo stesso più complessa. Questo è impossibile per le superfici plasma spray classiche, caratterizzate da un rivestimento in HA molto più spesso, tale da alterare in modo sostanziale la topografia superficiale di partenza. In uno studio su 15 pazienti, con 30 mini-impianti (15 impianti test Nanotite®; 15 impianti di controllo Osseotite®) posizionati nel mascellare superiore posteriore e rimossi dopo un periodo di guarigione sommersa di 2 mesi, l'analisi istologica e istomorfometrica ha rivelato una più rapida e ampia neoformazione ossea negli impianti rivestiti da nanoparticelle di calcio-fosfato. In un altro lavoro su 9 pazienti, con mini-impianti posizionati nel mascellare superiore posteriore, in assenza di carico e rimossi dopo un periodo di guarigione di 1-2 mesi, l'impianto rivestito da nanoparticelle di calcio-fosfato ha dimostrato superiore apposizione ossea.

In un recente lavoro preclinico su modello animale, con 64 impianti posizionati in alveoli post-estrattivi di 16 cani Beagle, è emerso come in un protocollo chirurgico complesso la superficie rivestita da nanoparticelle si comportasse similmente a quella classica ottenuta per doppia mordenzatura acida, senza evidenziare un miglioramento nel contatto tra osso e impianto. Precedenti studi preclinici sul ratto avevano invece evidenziato la capacità della nuova superficie di stimolare una più rapida e ampia apposizione di nuovo osso, confermata anche da più alti valori di "removal torque". Sono necessari ulteriori lavori istomorfometrici per valutare la capacità di questa

nuova superficie di stimolare l'apposizione di nuovo osso, soprattutto in situazioni delicate come nei protocolli di carico anticipato e immediato; tuttavia, uno studio clinico multicentrico attualmente in corso su 185 pazienti trattati con 335 impianti sottoposti a carico immediato ha rivelato una sopravvivenza cumulativa a 1 anno del 94,9%.

## **Bibliografia (Cap. I)**

Adell R, Lekholm U, Rockler B, Bränemark P I. A 15 year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg* 1981;10:387-416;

Albrektsson T., Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal*, 2001; 10: S96-S101;

Aldikaçti M, Açikgöz G, Türk T, Trisi P. Long-term evaluation of sandblasted and acid-etched implants used as orthodontic anchors in dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125(2):139-47;

Arcelli D, Palmieri A, Pezzetti F, Brunelli G, Zollino I, Carinci F. Genetic effects of a titanium surface on osteoblasts: a meta-analysis. *J Oral Sci.* 2007 Dec;49(4):299-309;

Bagno A., Di Bello C. Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2004; 15: 935-949;

Beaupied H, Chappard C, Basillais A, Lespessailles E, Benhamou CL. Effect of specimen conditioning on the microarchitectural parameters of trabecular bone assessed by micro-computed tomography. *Phys Med Biol* 2006;51(18):4621-34;

Bedini R, De Angelis G, Di Cintio G, Ielapi R, Tallarico M, Romeo U. Valutazione del trattamento superficiale sulle prestazioni meccaniche a fatica di impianti in titanio

plasma-sprayed e titanio sabbiato e mordenzato. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2001. (Rapporto ISTISAN 01/15);

Bedini R, Pecci R, Di Carlo F, Quaranta A, Rizzo F, Quaranta M. Valutazione microtomografica dell'area di possibile contatto osseo di sei tipologie diverse di impianti dentali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporto ISTISAN 08/32);

Beumer J., Lewis S.G., Il sistema implantologico Brånemark: procedure cliniche e laboratorio Edinava, 1990;

Bornstein MM, Valderrama P, Jones AA, Wilson TG, Seibl R, Cochran DL. Bone apposition around two different sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces: a histomorphometric study in canine mandibles. Clin Oral Implants Res 2008;19(3):233-241;

Bornstein MM, Hart CN, Halbritter SA, Morton D, Buser D. Early loading of nonsubmerged titanium implants with a chemically modified sand-blasted and acid-etched surface: 6-month results of a prospective case series study in the posterior mandible focusing on peri-implant crestal bone changes and implant stability quotient (ISQ) values. Clin Implant Dent Relat Res 2009;11(4):338-347;

Bornstein MM, Wittneben JG, Brägger U, Buser D. Early loading at 21 days of non-submerged titanium implants with a chemically modified sandblasted and acid-etched surface: 3-year results of a prospective study in the posterior mandible. J Periodontol 2010;81(6):809-818;

Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-  
osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast  
Reconstr Surg* 1969;3(2):81-100;

Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. Tissue integrated prostheses:  
osseointegration in clinical dentistry. Chicago: Quintessence Publishing Co Inc;  
1985;

Brånemark PI, Zarb Gorge A, Albrektsson T, Tissue-integrated prostheses:  
osseointegration in clinical dentistry. Chicago: Quintessence; 1985;

Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P. Titanium in medicine. Berlin:  
Springer Editors;

Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann  
B, Lussi A, Steinemann SG. Enhanced bone apposition to a chemically modified  
SLA titanium surface. *J Dent Res.* 2004 Jul;83(7):529-33;

Carinci F., Pezzetti F., Volinia S., Francioso F., Arcelli D., Marchesini I., Caramelli  
E., Piattelli A., Analysis of MG63 osteoblastic-cell response to a new nanoporous  
implant surface by means of a microarray technology. *Clinical Oral Implants  
Research*, 2004; 15: 180-186;

Cavalcanti-Adam EA, Volberg T, Micoulet A, et al. Cell spreading and focal  
adhesion dynamics are regulated by spacing of integrin ligands. *Biophys J*  
2007;92:2964-74;

Coelho PG, Cardaropoli G, Suzuki M, Lemons JE. Early healing of nanothickness bioceramic coatings on dental implants. An experimental study in dogs. *J Biomed Mater Res B Applied Biomaterials* 2009;88:387-93;

Conserva E., Tealdo T., Acquaviva A., Bevilacqua E., Volpara G., Pera P. Analisi morfologica e valutazione della proliferazione cellulare in relazione a differenti trattamenti di superficie implantare: studio in vitro. *Implantologia*, 2005; 4:303-317;

Corradini M, Naiche D, Rossi A. *Storia dell'implantologia*. Milano: RC Libri ed.; 2008;

Davies JE. Bone bonding at natural and biomaterial surfaces. *Biomaterials* 2007;28:5058-67;

Degidi M, Piattelli A, Gehrke P, Felice P, Carinci F. Five-year outcome of 111 immediate nonfunctional single restorations. *J Oral Implantol*. 2006;32(6):277-85;

De Oliveira PT, Nanci A. Nanotexturing of titanium based surfaces upregulates expression of bone sialoprotein and osteopontin by cultured osteogenic cells. *Biomaterials* 2004;25:403-13;

de Vicente JC, Recio O, Martín-Villa L, Junquera LM, López-Arranz JS. Histomorphometric evaluation of guided bone regeneration around implants with SLA surface: an experimental study in beagle dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(11):1047-53;

Di Bello C., *Biomateriali: introduzione allo studio dei materiali per uso biomedico*, Patron Editore, 2009;

Dohan Ehrenfest D.M., Coelho P.G., Kang B.S., Sul Y.T., Albrektsson T. Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography. *Trends in Biotechnology*, 2010; 28(4): 198-206;

Elias C. N., Oshida Y., Cavalcanti Lima J. H., Muller C. A. Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials I*, 2008; 234-242;

F.M. He, G.L. Yang, Y.N. Li, X. X. Wang, S.F. Zhao. Early bone response to sandblasted, dual acid-etched and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/HCl treated titanium implants: an experimental study in the rabbit. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2009; 38: 677-681;

Goene RJ, Testori T, Trisi P. Influence of a nanometerscale surface enhancement on de novo bone formation on titanium implants: a histomorphometric study in human maxillae. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;27:211-9;

immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(4):481-8. 2007;

Jarmar T., Palmquist A., Branemark R., Hermansson L., Engqvist H., Thomsen P. Jason Riley D., Bavastrello V., Covani U., Barone A., Nicolini C. An in vitro study of the sterilization of titanium dental implants using low intensity UV-radiation. *Dental Materials*, 2005;21: 756-760;

Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2011 Apr;22(4):349-56;

Le Guéhenec L., Soueidan A., Layrolle P., Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials*, 2007; 23: 844-854;

Letic-Gavrilovic A., Scandurra R., Abe K. Genetic potential of interfacial guided osteogenesis in implant devices. *Dental Materials Journal*, 2000; 19(2): 99-132;

Linkow L. The endosseous vblade: a new dimension in oral implantology. *Swiss Journal of Oral Implantology* 1968;5:2-11;

Marchetti C, Felice P, Lizio G, Rossi F. Le Fort I osteotomy with interpositional graft and immediate loading of delayed modified SLActive surface dental implants for rehabilitation of extremely atrophied maxilla: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(7):1486-1494;

Mangano F., Mangano C., Macchi A., Perrotti V., Iezzi G., Piattelli A. La topografia della superficie implantare nella moderna implantologia. Parte I: superfici lisce e micro rugose. *Italian Oral Surgery* 2010;9(4):201-14;

Mangano F., Mangano C., Macchi A., Perrotti V., Iezzi G., Piattelli A. La topografia della superficie implantare nella moderna implantologia. Parte II: superfici nano strutturate e DLF. *Italian Oral Surgery* 2010;9(5):261-275;

Martini FH, Timmons MJ, McKinley MP. *Anatomia umana*. Napoli: EdiSES; 2000;

Mendes VC, Moineddin R, Davies JE. The effect of discrete calcium phosphate nanocrystals on bone-bonding to titanium surfaces. *Biomaterials* 2007;28:4748-55;

Mendonca G, Mendonca DB, Aragao FJ, Cooper LF. Advancing dental implant surface technology: from micron to nanotopography. *Biomaterials* 2008;29:3822-35;

Morra M., Cassinelli C., Crespi R., Covani U. Valutazione in vitro di una nuova superficie implantare con morfologia nano strutturata. *Il Circolo, Rivista Periodica di Odontostomatologia*, 2004; 1: 27-34;

Mueller C.K., Thorwarth M., Schmidt M., Schlegel K.A., Schultze-Mosgau S. Comparative analysis of osseointegration of titanium implants with acid-etched surfaces and different biomolecular coatings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2011;

Nishimura I, Huang Y, Butz F, Ogawa T, Lin A, Wang CJ. Discrete deposition of hydroxyapatite nanoparticles on a titanium implant with predisposing substrate micro-topography accelerated osseointegration. *Nanotechnology* 2007;18:245101-109;

Orsini G, Piattelli M, Scarano A, et al. Randomized, controlled histologic and histomorphometric evaluation of implants with nanometer-scale calcium phosphate added to the dual acid-etched surface in the human posterior maxilla. *J Periodontol* 2007;78:209-18;

Palmieri A, Pezzetti F, Avantiaggiato A, Lo Muzio L, Scarano A, Rubini C, Guerzoni L, Arlotti M, Ventorre D, Carinci F. Titanium acts on osteoblast translational process. *J Oral Implantol*. 2008;34(4):190-5;

Palmieri A, Pezzetti F, Brunelli G, Arlotti M, Lo Muzio L, Scarano A, Rubini C, Sollazzo V, Massari L, Carinci F. Anatase nanosurface regulates microRNAs. *J Craniofac Surg*. 2008 Mar;19(2):328-33;

Palmieri A, Pezzetti F, Brunelli G, Martinelli M, Lo Muzio L, Scarano A, Degidi M, Piattelli A, Carinci F. Peptide-15 changes miRNA expression in osteoblast-like cells. *Implant Dent.* 2008 Mar;17(1):100-8;

Palmieri A, Pezzetti F, Brunelli G, Lo Muzio L, Scarano A, Scapoli L, Martinelli M, Arlotti M, Guerzoni L, Rubini C, Carinci F. Short-period effects of zirconia and titanium on osteoblast microRNAs. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2008 Sep;10(3):200-5;

Pappalardo S., Baglio O.A., Carlino P., Grassi F.R. Indagine al microscopio elettronico a scansione di diverse superfici implantari: studio comparativo. *European Journal of Implant Prosthodontics*, 2005; 1(1):25-34;

Park YS, Yi KY, Lee IS, Jung YC. Correlation between microtomography and histomorphometry for assessment of implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res* 2005;16(2):156-60;

Passeri G., Cacchioli A., Ravanetti F., Galli C., Elezi E., Macaluso G.M. Adhesion pattern and growth of primary human osteoblastic cells on five commercially available titanium surfaces. *Clinical Oral Implants Research*, 2010; 21: 756-765

Perrotti V., Scarano A., Iezzi G., Piattelli A. Risposta ossea ad impianti a superficie nano porosa anodizzata. *Il Circolo, Rivista Periodica di Odontostomatologia*, 2004; 1: 13-20;

Perrotti V, Palmieri A, Pellati A, Degidi M, Ricci L, Piattelli A, Carinci F. Effect of titanium surface topographies on human bone marrow stem cells differentiation in vitro. *Odontology.* 2013 Jul;101(2):133-9;

Postiglione L., Di Domenico G., Ramaglia L., Di Lauro A.E., Di Meglio F., Montagnani S. Different titanium surfaces modulate the bone phenotype of SaOS-2 osteoblast-like cells. *European Journal of Histochemistry*, 2004; 49(3): 213-222;

Quaranta A., Maida C., Scrascia A., Campus G., Quaranta M. Er:Yag Laser application on titanium implant surfaces contaminated by *Porphyromonas gingivalis*: an histomorphometric evaluation. *Minerva Stomatologica*, 2009; 58: 317-330;

Ramaglia L., Capece G., Di Spigna G., Esposito D., Postiglione L. In vitro expression of osteoblastic phenotype on titanium surfaces. *Minerva Stomatologica*, 2010; 59:259-270;

Rebaudi A, Koller B, Laib A, Trisi P. Microcomputed tomographic analysis of the peri-implant bone. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24(4):316-25;

Rho JY, Kuhn-Spearing L, Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med Eng Phys* 1998;20:92-102;

Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillofac Surg* 1981;9(1):15-25;

Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Bone regeneration in dehiscence-type defects at chemically modified (SLActive) and conventional SLA titanium implants: a pilot study in dogs. *J Clin Periodontol* 2007;34(1):78-86;

Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early subepithelial connective tissue

attachment at chemically modified and conventional SLA titanium implants. A pilot study in dogs. *Clin Oral Investig* 2007;11(3):245-255;

Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(4):481-488;

Sollazzo V, Pezzetti F, Scarano A, Piattelli A, Massari L, Brunelli G, Carinci F. Anatase coating improves implant osseointegration in vivo. *J Craniofac Surg.* 2007 Jul;18(4):806-10;

Sollazzo V, Pezzetti F, Scarano A, Piattelli A, Bignozzi CA, Massari L, Brunelli G, Carinci F. Zirconium oxide coating improves implant osseointegration in vivo. *Dent Mater.* 2008 Mar;24(3):357-61;

Tadashi Martines R., Sendyk W. R., Gromatzky A., Ramos Cury P. Sandblasted/acid-etched vs smooth-surface implants: implant mobility and clinical reaction to experimentally induced periimplantitis in beagle dogs. *Journal of Oral Implantology*, 2008; 34 (4);

Thomas KA, Cook SD. An evaluation of variables influencing implant fixation by direct bone apposition. *J Biomed Mater Res* 1985;19(8):875-901;

Vignoletti F, Johansson C, Albrektsson T, et al. Early healing of implants placed into fresh extraction sockets: an experimental study in the beagle dog. De novo bone formation. *J Clin Periodontol* 2009;36:265-77;

Weber HP, Cochran DL. The soft tissue response to osseointegrated dental implants. *J Prosthet Dent* 1998;79(1):79-89;

Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, Siegel RW, Bizios R. Specific proteins mediate enhanced osteoblast adhesion on nanophase ceramics. *J Biomed Mat Res* 2000;51:475-83;

Webster TJ, Schadler LS, Siegel RW, Bizios R. Mechanisms of enhanced osteoblast adhesion on nanophase alumina involve vitronectin. *Tissue Eng* 2001;7:291-302;

Wennerberg A., Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 2009; 20(4): 172-184;

Zarb G A, Schmitt A. Osseointegration and the edentulous predicament. The 10-years Toronto study. *Br Dent J* 1991;170:439-44;

Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, Boyan BD. High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *J Biomed Mater Res A* 2005;74(1):49-58;

Zollino I, Girardi A, Palmieri A, Cura F, Sollazzo V, Brunelli G, Carinci F. Anatase-based implants nanocoating on stem cells derived from adipose tissue. *Implant Dent*. 2012 Apr;21(2):118-23.

## CAPITOLO II

*Confronto tra 2 sistematiche implantari di dimensioni ridotte, rivestite rispettivamente da superficie classica SLActive e superficie Nanotite, supportanti protesi parziali fisse: studio controllato, prospettico, randomizzato.*

### SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo del presente studio è quello di confrontare il tasso di sopravvivenza e di successo implantare di 2 tipologie di impianti dentali di lunghezza ridotta pari a 6 mm, uno rivestito da superficie tradizionale sabbiata e mordenzata SLA (controllo) e superficie nanorivestita (test).

I parametri di valutazione considerati sono stati di tipo clinico e radiografico, dal momento del posizionamento dell'impianto alla loro protesizzazione e annualmente fino a 2 anni (su 5 previsti dal protocollo) per i due tipi di impianti utilizzati.

### MATERIALI & METODI

#### *Selezione del paziente*

Sono stati arruolati 11 pazienti adulti consecutivi, 5 uomini e 6 donne con età media di 53 anni, che necessitavano di un trattamento restaurativo implanto-protetico in selle edentule parziali posteriori (zona premolare e molare). Tre pazienti su 11 risultavano essere fumatori (<10 sig./die). I pazienti sono stati tutti trattati nel reparto di Chirurgia Orale e Maxillo-facciale, dell'Università di Bologna. Tra i criteri di inclusione dei pazienti abbiamo annoverato:

- Paziente maggiorenne e in buona salute generale;
- Accettazione e firma del consenso informato;
- Volontà di partecipare per tutta la durata dello studio;
- Parzialmente edentuli;
- Assenza di patologie associate a tessuti molli, dentari e ossei;

- Sufficiente quantità ossea per poter posizionare impianti di lunghezza pari a 6 mm e diametro 5mm, senza alcuna procedura chirurgica di aumento osseo;
- Presenza di dente antagonista nell'arcata dentaria opposta (per permettere il contatto tra denti inferiori e superiori e quindi la masticazione).

Abbiamo invece escluso tutti quei pazienti che avessero eseguito un precedente posizionamento di impianto, o una precedente procedura chirurgica a livello del sito ricevente impiantare, e pazienti aventi patologie del cavo orale non trattate o donne in stato di gravidanza.

Entrambi i modelli implantari scelti hanno le medesime dimensioni in lunghezza (6 mm); mentre il diametro implantare variava da 4 a 5 mm a seconda dello spessore osseo presente.

Ovviamente i 2 impianti differiscono per il trattamento di superficie ed è quello che vogliamo indagare. In particolare l'impianto controllo si chiama Straumann Tissue Level (Fig. 9), ed è rivestito da una superficie implantare trattata mediante mordenzatura acida e sabbiatura (azione a livello microscopico, SLA), mentre l'impianto test appartiene alla casa produttrice 3i Biomet (Fig. 10), ed è trattato superficialmente mediante un processo di deposizione cristallina discreta di fosfati di calcio (T3 Nanotech, Sa 1.5 micron). Inoltre i 2 tipi implantari si differenziano per il tipo di guarigione, rispettivamente di tipo non sommerso e sommerso, pertanto l'impianto controllo Straumann presenta un "collo implantare" liscio di 2,8 mm.



*Fig.9: Impianto Controllo (Straumann Tissue Level, SLActive, lunghezza 6 mm e diametro 4.1 mm).*



*Fig.10: Impianto Test (3i Biomet, Surface T3 Nanotech, lunghezza 6 mm e diametro 5.0 mm).*

Prima dell'intervento sono stati registrati i dati anamnestici, la diagnosi e la storia medica del paziente, numero e dettagli dei trattamenti precedenti. Inoltre è stato calcolato l'indice di placca secondo O'Leary (1972), l'indice di sanguinamento (Lang et al., 1986) e la presenza di tasche parodontali (Tab.5 e 6).

<b>PATIENT TEST</b>	<b>SMOKE</b>	<b>PLAQUE SCORE</b>	<b>BLEEDING SCORE</b>	<b>POCKETS</b>
Gi.vi	N	9,8	10,4	3
Ob.an	N	7,4	7,5	1
Fo.gi	Y,10	3,2	5,2	3
Fo.gi	Y,10	3,2	5,2	3
De.pi	N	5,6	6,4	4

*Tab. 5: Indice di placca, BOP e tasche parodontali (test).*

<b>PATIENT CONTROL</b>	<b>SMOKE</b>	<b>PLAQUE SCORE</b>	<b>BLEEDING SCORE</b>	<b>POCKETS</b>
<b>Ma.mi</b>	N	0	0	0
<b>Al.el</b>	N	1,6	4,3	1
<b>Mo.al</b>	y, 10	5	10	2
<b>Ro.pa</b>	N	0	0	0
<b>Ru.mi</b>	y, 7	2	7	1
<b>Ma.gi</b>	N	0	0	2
<b>Pe.mi</b>	N	1,4	8,3	5

*Tab. 6: Indice di placca, BOP e tasche parodontali (controllo).*

### *Procedure chirurgiche*

Una volta sorteggiato il modello implantare da posizionare si procedeva con la chirurgia previa profilassi antibiotica (Amoxicillina 2 gr) da eseguire un'ora prima

dell'intervento e somministrazione di anestesia plessica a base di Citocartin (Articaina, 40 mg/ml soluzione iniettabile con adrenalina 1:100.000). Non è stata eseguita alcuna sedazione endovenosa.

Le procedure chirurgiche sono state del tutto simili per entrambi i tipi di impianto, seguendo le indicazioni delle case produttrici ("Concepts and Surgical Procedure", Straumann AG, Waldenburg, Switzerland e 3i Biomet, USA). Nel posizionamento dell'impianto veniva misurato il Torque d'inserimento mediante cricchetto dinamometrico e valutata la qualità dell'osso ricevente (Tab. 7 e 8). Una volta installato, allo stesso impianto veniva applicata una vite di guarigione, i lembi riposizionati e suturati. Da ultimo, veniva eseguita una lastra endorale di controllo.

PATIENT TEST	INSERTION TORQUE (Ncm)	BONE QUALITY	IMPLANT POSITION
Gi.vi	15-35	3	26
Ob.an	>35	2	25
Fo.gi	>35	2	16
Fo.gi	>35	2	17
De.pi	>35	3	26

PATIENT CONTROL	INSERTION TORQUE (Ncm)	BONE QUALITY	IMPLANT POSITION	IMPLANT DIAMETER
Ma.mi	15-35	2	46	4,8
Al.el	0-15	3	15	4,1
Mo.al	0-15	3	45	4,8
Ro.pa	0-15	2	36	4,8
Ru.mi	0-15	2	25	4,8
Ma.gi	0-15	3	36	4,1
Pe.mi	15-35	2	45	4,1

Tab. 7: Torque d'ins. e qualità ossea (test).

Tab. 8: Torque d'ins. e qualità ossea (controllo).

Terminata la fase chirurgica, i pazienti erano istruiti ad evitare lo spazzolamento dei denti limitrofi al sito trattato, a seguire una dieta morbida per 3 settimane, e a mantenere un'adeguata igiene orale con sciacqui e applicazioni di gel con clorexidina allo 0.2% sulla ferita ed eventualmente ad assumere antidolorifico (ibuprofene) al bisogno. Inoltre al paziente era negato portare protesi mobili al fine di ridurre i rischi di fallimento implantare. La valutazione ambulatoriale post-operatoria veniva

effettuata a 7 giorni dall'intervento e in tal occasione si procedeva alla rimozione delle suture.

### *Trattamento restaurativo-protetico*

A circa 8 settimane dal posizionamento implantare, per entrambe le sistematiche implantari si procedeva alla riabilitazione protesica mediante presa dell'impronta e cementazione definitiva della protesi parziale fissa in ceramica, previo serraggio del moncone protesico a 35 Ncm (Fig.11).

In questa fase, si eseguiva una lastra endorale di controllo, utilizzando sempre il centratore di Rinn, al fine di poter confrontare le lastre nel tempo.



*Fig. 11: Serraggio del moncone protesico a 35 Ncm.*

### *Protocollo di follow-up*

Il protocollo prevede un follow up annuale, fino ai 5 anni di follow up: il nostro studio ad oggi si limita ai primi 2 anni dal carico. Ad ogni controllo veniva registrata la sopravvivenza implantare, le eventuali complicanze sia chirurgiche che protesiche, il sondaggio, l'eventuale sanguinamento e l'indice di placca (Tab. 9 e 10). Inoltre si esegue una lastra di controllo standardizzata con l'obiettivo di valutare il livello osseo radiografico nel tempo.

<b>TIPO IMPIANTO</b>	<b>TEMPI</b>	<b>PLAQUE SCORE (%)</b>	<b>BLEEDING SCORE (%)</b>	<b>POCKETS</b>
TEST	Inserimento implantare	5,84	6,94	2,80
TEST	Consegna protesi	5,84	6,94	2,80
TEST	1 anno dal carico	5,87	6,97	3
TEST	2 anni dal carico	5,89	6,99	3

*Tab.9: Parametri parodontali confrontati nel tempo (test).*

<b>TIPO IMPIANTO</b>	<b>TEMPI</b>	<b>PLAQUE SCORE (%)</b>	<b>BLEEDING SCORE (%)</b>	<b>POCKETS</b>
CTR	Inserimento implantare	1,43	4,23	1,29
CTR	Consegna protesi	1,45	4,26	1,29
CTR	1 anno dal carico	1,45	4,26	1,45
CTR	2 anni dal carico	1,53	4,31	1,45

*Tab.10: Parametri parodontali misurati nel tempo (controllo).*

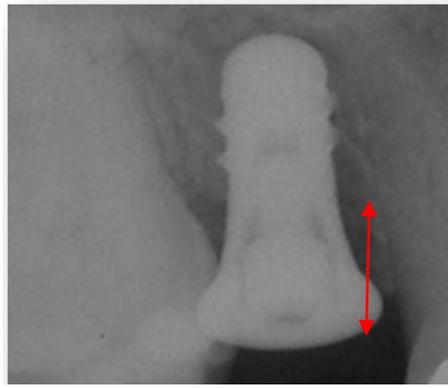
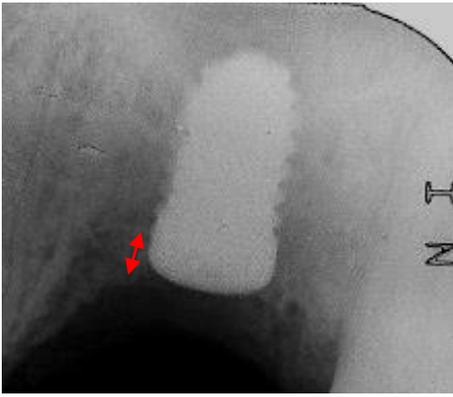
### *Misurazioni radiografiche*

Le misurazioni eseguite sulle lastre endorali sono state registrate mediante l'utilizzo di una lente d'ingrandimento millimetrata (Scale Lupe \_ 10, West Chester, PA, USA, Fig.12): il livello di osso marginale attorno agli impianti è stata misurato sia a livello mesiale che distale, e conseguentemente la perdita ossea implantare.



*Fig.12: Lente d'ingrandimento millimetrata (Scale Lupe\_ 10, West Chester, PA, USA).*

A questo proposito merita attenzione il metodo per la misurazione della perdita ossea implantare: essa rappresenta la distanza tra il punto più coronale del collo implantare e la porzione più coronale di contatto tra il picco osseo e l'impianto stesso. Dal momento che i 2 modelli implantari hanno 2 design macroscopici differenti, ossia l'impianto test di tipo bone level (impianto posizionato a livello della cresta ossea) e l'impianto controllo di tipo tissue level (a livello dei tessuti molli, non sommerso) otterremo valori molto più grandi x quanto riguarda l'impianto controllo in quanto la distanza tra collo liscio sopracrestale e picco osseo è maggiore. In ogni caso la perdita di osso marginale può essere misurata nel tempo e paragonata in quanto vengono mantenuti stabili i punti di repere implantari e ossei nel tempo (Fig. 13).

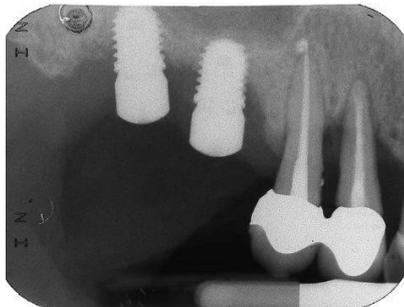


*Fig.13:Metodo di misurazione della perdita ossea marginale perimplantare (Test vs Controllo).*

### *CASO CLINICO TEST*



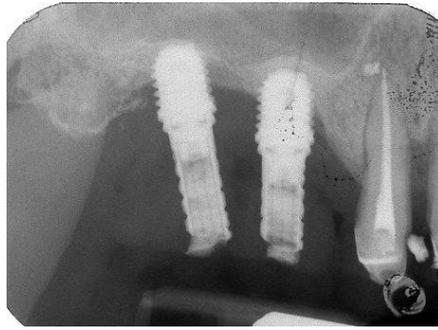
*Fig.14:Foto intraorale e lastra endorale preoperatoria.*



*Fig.15:Foto intraorale e lastra endorale al tempo chirurgico.*



*Fig.16:Foto intraorale e lastra endorale al tempo del carico protesico.*

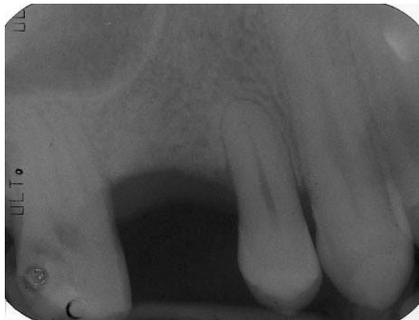


*Fig.17:Foto intraorale e lastra endorale ad 1 anno dal carico.*



*Fig.18:Foto intraorale e lastra endorale a 2 anni dal carico.*

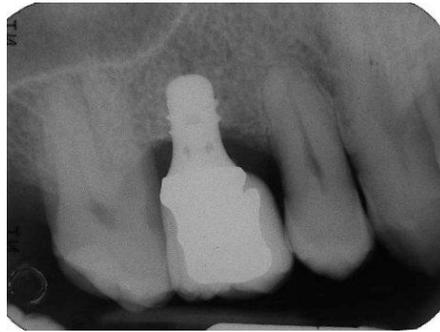
### **CASO CLINICO CONTROLLO**



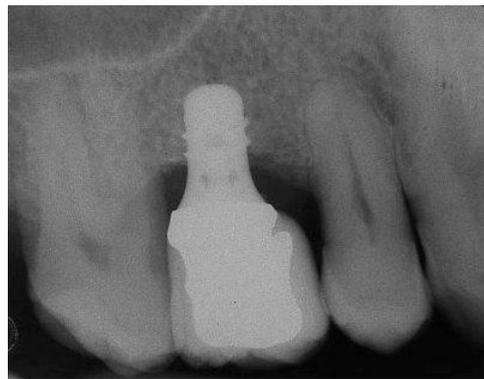
*Fig.19:Foto intraorale e lastra endorale preoperatoria.*



*Fig.20:Foto intraorale e lastra endorale al tempo chirurgico.*



*Fig.21:Foto intraorale e lastra endorale al tempo del carico protesico.*



*Fig.22:Foto intraorale e lastra endorale ad 1 anno dal carico.*



*Fig.23:Foto intraorale e lastra endorale a 2 anni dal carico.*

## RISULTATI

Dodici impianti sono stati posizionati, 5 test e 7 controllo, 7 (5 test e 2 controllo) nell'arcata superiore e 5 a livello dell'arcata inferiore (5 controllo), di cui 7 molari e 5 premolari.

La percentuale di successo complessiva a 2 anni dal carico è stata del 91,7%, rispettivamente dell'80% per l'impianto test e del 100% per l'impianto controllo.

Infatti, al momento della presa dell'impronta si evidenziava la perdita di un impianto Test, portando all'80% la percentuale di sopravvivenza degli impianti test. Per tutti i restanti impianti, dalla fase di protesizzazione fino al controllo a 2 anni dal carico non si evidenziavano complicazioni nè di natura implantare nè protesica.

Al momento dell'inserimento implantare si evidenziava una qualità ossea secondo i criteri di Lekholm e Zarb (1985) di tipo 2 per 7 (58,3%) impianti, mentre di tipo 3 per i restanti 5 (41,7%) impianti.

Il valore di torque di inserimento implantare registrato è stato tra 0-15 Ncm per 5 (41,7%) impianti, tra 15-35 Ncm (25%) per 3 impianti e >35 Ncm per i restanti 4 (33%) impianti.

Al termine dei 2 anni di follow-up la valutazione radiografica mostrava un riassorbimento di osso marginale medio dal carico protesico rispettivamente di 0,34 mm per il gruppo test (range da 0,25 a 0,40 mm) e 0,30 mm per il gruppo controllo (range da 0 a 2,6 mm). Un impianto su 12 mostrava aumentati livelli di riassorbimento osseo marginale oltre i valori soglia suggeriti da Albrektsson et al. (1986), con un cumulativo successo implantare di 91,7%, rispettivamente dell'80% per il modello implantare test e 100% per il controllo.

I dati descrittivi riguardanti le misurazioni dell'osso marginale sono riportati nelle seguenti tabelle 11 e 12, rispettivamente per i pazienti test e controllo, mentre i valori relativi alle perdite di osso perimplantare sono registrati nella tabella 13.

			<b>MISURAZIONI OSSO MARGINALE</b>											
<b>Paz.</b>	<b>Zona</b>	<b>Qualità ossea</b>	<b>T0</b>			<b>Protesi</b>			<b>1 Anno</b>			<b>2 Anni</b>		
<b>TEST</b>			M	D	mean	M	D	mean	M	D	mean	M	D	mean
<b>Gi.vi</b>	26	3	0,1	0,2	0,15	Perso	Perso	/	/	/	/	/	/	/
<b>Ob.an</b>	25	2	0,1	0,1	0,1	1,30	1,50	1,40	1,45	1,65	1,55	1,70	1,80	1,75

<b>Fo.gi</b>	16	2	0	0	0	0,90	0,70	0,80	1,15	0,95	1,05	1,25	0,95	1,10
<b>Fo.gi</b>	17	2	0,2	0,2	0,2	0,90	1,30	1,10	1,00	1,60	1,30	1,20	1,60	1,40
<b>De.pi</b>	26	3	0,1	0,2	0,15	2,10	2,20	2,15	2,35	2,45	2,40	2,35	2,65	2,50
<b>Media</b>					<b>0,10</b>			<b>1,36</b>			<b>1,58</b>			<b>1,70</b>

Fig.11: Misurazioni osso marginale nel tempo per il sistema implantare test.

<b>MISURAZIONI OSSO MARGINALE</b>															
<b>Paz. CTR</b>	<b>Zona</b>	<b>Qualità ossea</b>	<b>T0</b>			<b>Protesi</b>			<b>1 Anno</b>			<b>2 Anni</b>			
			<b>M</b>	<b>D</b>	<b>mean</b>	<b>M</b>	<b>D</b>	<b>Mean</b>	<b>M</b>	<b>D</b>	<b>mean</b>	<b>M</b>	<b>D</b>	<b>mean</b>	
<b>Ma.mi</b>	46	2	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	2	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2	
<b>Al.el</b>	15	3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
<b>Mo.al</b>	45	3	0,5	2	1,25	1	2,7	1,9	2,2	2,7	2,5	2,7	2,7	2,7	
<b>Ro.pa</b>	36	2	1,5	1	1,25	1,5	1,2	1,4	1,5	2	1,8	1,5	2	1,8	
<b>Ru.mi</b>	25	2	2	2,5	2,25	2	2,5	2,3	2	2,5	2,3	2	2,5	2,3	
<b>Ma.gi</b>	36	3	1,5	1	1,25	1,8	1	1,4	1,8	1	1,4	1,8	1,8	1,8	
<b>Pe.mi</b>	45	2	1,9	2,8	2,35	2,5	3,2	2,9	2,5	3,5	3,0	2,5	3,5	3,0	
<b>Media</b>					<b>1,45</b>			<b>1,69</b>			<b>1,89</b>			<b>1,99</b>	

Tab.12: Misurazioni osso marginale nel tempo per il sistema implantare controllo.

IMPLANT TYPE	PERDITA OSSO PERIMPLANTARE				
	<i>T</i> PROST- <i>T</i> 0	<i>T</i> 1YEAR- <i>T</i> PROST	<i>T</i> 2YEAR- <i>T</i> 1YEAR	<i>T</i> 2YEAR- <i>T</i> PROST	<i>T</i> 2YEAR- <i>T</i> 0
TEST	1,26	0,22	0,12	0,34	1,60
CONTROL	0,24	0,20	0,10	0,30	0,54

Tab..13: Misurazioni perdita osso perimplantare nel tempo per l'impianto test e controllo.

## DISCUSSIONE

Risulta fondamentale valutare attentamente la morfologia, la qualità e la quantità ossea nella valutazione e scelta di una tipologia implantare.

Questo risulta particolarmente vero quando l'atrofia ossea è da tale da non permettere il posizionamento di un impianto tradizionale senza l'ausilio di tecniche ricostruttive ossee, ossia un impianto di dimensioni ridotte.

Entrambi i modelli implantari utilizzati nel presente studio sono di dimensioni ridotte; l'unica differenza tra le 2 sistematiche implantari sta nel trattamento di superficie. Per entrambe le sistematiche abbiamo considerato un tempo di guarigione più breve rispetto ai tradizionali 3 mesi per gli impianti mandibolari e 6 mesi per quelli inseriti nel mascellare superiore (Branemark et al., 1977); studi clinici di Cochran et al., 2002 hanno dimostrato una sopravvivenza implantare a 2 anni dal carico del 99,1%, caricando gli stessi impianti a 6 settimane. Nel presente studio ci siamo allineati caricando gli impianti a 8 settimane dall'inserimento all'interno dell'osso, sia per il mascellare che per il mandibolare.

Abbiamo registrato una percentuale di sopravvivenza del modello implantare test pari all' 80%, dovuta alla perdita di un impianto prima del carico protesico (fallimento precoce) a 2 anni dal carico mentre il 100% di successo per l'impianto controllo.

Come mai una tale discrepanza? Abbiamo tentato di formulare alcune considerazioni: innanzitutto lo scarso numero di impianti utilizzati, non paragonabile ai numeri dei grandi centri presenti in letteratura.

In secondo luogo, un altro fattore che può aver contribuito a tale differenza ipotizzo essere l'esperienza dell'operatore, infatti ho maggiore dimestichezza con l'utilizzo degli impianti Straumann controllo; è risaputo che ogni tipologia implantare necessita di una propria curva di apprendimento da parte del chirurgo orale.

Inoltre osserviamo come gli impianti test siano stati posizionati esclusivamente in osso appartenente al mascellare superiore, costituito da osso in prevalenza spugnoso, rispetto al compatto, tipico dell'osso mandibolare. Come sappiamo, il tessuto osseo spugnoso è formato da strati o aggregati di lamelle addossate le une alle altre, denominate trabecole. Le trabecole dell'osso spugnoso sono però più sottili di quelle dell'osso compatto e sono disposte disordinatamente delimitando un labirinto di spazi cavi intercomunicanti, occupati da midollo osseo, che non si osservano nell'osso compatto. Mancano sistemi haversiani completi e le trabecole non sono attraversate da vasi sanguigni (Molinari, 1998; Martini, 2000). Questa è la spiegazione per cui l'osteointegrazione implantare a carico del mascellare superiore richieda più tempo e ovviamente maggiori rischi. Inoltre, sebbene la letteratura sia piuttosto scarna sull'argomento "impianti corti", la natura ridotta dell'impianto stesso può aver contribuito al fallimento precoce dell'impianto test.

Per quanto riguarda la perdita di osso marginale, parametro fondamentale nella valutazione del successo implantare a 2 anni si evidenzia una perdita di osso statisticamente significativa nella prima fase compresa tra il posizionamento implantare e il caricamento protesico (3 mesi), rispettivamente di 1,26 mm per la sistemica implantare test vs 0,24 mm per il controllo. È altresì interessante osservare come, a partire dal carico protesico fino ai 2 anni dal follow up, le misurazioni della perdita ossea perimplantare siano sovrapponibili e non statisticamente significative (Tab.5): registriamo infatti 0,22 mm vs 0,20 mm ad un

anno dal carico e 0,34 mm vs 0,30 mm, rispettivamente per l'impianto test vs controllo.

Inoltre la perdita di osso perimplantare a 2 anni dal carico è comparabile a quella ottenuta sempre su impianti corti da Rossi et al., nel 2010, in cui è stata registrata una perdita ossea di  $0,21 \pm 0,39$  mm. Infine nello stesso articolo è registrato un tasso di sopravvivenza del 94% (2 fallimenti precoci su 40 impianti posizionati).

Il dato riguardante la perdita di osso perimplantare prima del carico protesico ha a che fare con l'osteointegrazione primaria e quindi con la superficie implantare e di conseguenza ci obbliga a riflettere sulla superficie Nanotite che riveste l'impianto Test.

È doveroso fare una ultima considerazione: per quanto riguarda il macro-design implantare, ossia la tipologia "Bone Level" per l'impianto test e "Tissue Level" per l'impianto controllo, che si traduce in una chirurgia rispettivamente di tipo sommerso e non sommerso, pare che anch'essa abbia influenza sul rimodellamento osseo marginale. In particolare, come dimostrato da Nemli et al., 2014, a 24 mesi dal carico protesico, gli impianti sommersi mostravano una perdita ossea statisticamente significativa rispetto a quelli non sommersi, sebbene il comfort per il paziente sia stato superiore per i sommersi. Non esisteva, invece, differenza statisticamente significativa tra le 2 sistematiche in termini di perdita implantare.

Infatti, analizzando nei dettagli i tessuti molli e duri che contornano dente e impianto, dove termina apicalmente l'epitelio sulculare, presente in entrambi, inizia il connettivo sopracrestale. Questo si differenzia non solo nella direzione delle fibre collagene, che sono perpendicolari alla radice del dente, prendendo solide inserzioni nella parte cementizia, mentre sono tangenziali all'impianto creando una sorta di manicotto con deboli legami sul titanio, ma anche nella composizione, vista la maggiore presenza di collagene nel connettivo perimplantare e la minore presenza di fibroblasti che lo rendono simile ad un tessuto cicatriziale.

Da qui origina la maggiore vulnerabilità dei tessuti molli perimplantari a traumi ed alle infezioni. Nel periodonto inoltre, ci sono terminazioni nervose sensitive e un reticolo vascolare che si anastomizza con la rete capillare della mucosa superficiale.

Nel perimpianto l'assenza delle prime lo rende praticamente insensibile e l'unico apporto vascolare deriva dalla circolazione ossea periferica.

Quindi, grande importanza riveste nei tessuti perimplantari paracrestali il "fitting" (accoppiamento) tra fixture (impianto) e abutment (moncone). La grande precisione di questo accoppiamento riduce il fisiologico abbassamento del livello della cresta ossea perimplantare di circa 1 mm al primo anno, causato dal naturale straripamento del pabulum batterico presente all'interno della cava implantare, dovuto all'effetto pompa conseguente ai micromovimenti funzionali tra abutment e fixture.

In particolare, come dimostrato da Nemli et al., 2014, a 24 mesi dal carico protesico, gli impianti sommersi mostravano una perdita ossea statisticamente significativa rispetto a quelli non sommersi, sebbene il comfort per il paziente sia stato superiore per i sommersi. Non esisteva, invece, differenza statisticamente significativa tra le 2 sistematiche in termini di perdita implantare.

## BIBLIOGRAFIA

Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont.* 2004 Sep-Oct;17(5):536-43;

Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 2--review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int J Prosthodont.* 2004 Sep-Oct;17(5):544-64;

Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intraosseous anchorage dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969; 3:81-100;

Brånemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983 Sep;50(3):399-410;

Boyan BD, Lohmann CH, Dean DD, Sylvia VL, Cochran DL, Schwartz Z. Mechanisms involved in osteoblast response to implant surface morphology. *Annual Review of Materials Research.* 2001; 31:357–371;

Boyan BD, Lossdörfer S, Wang L, Zhao G, Lohmann CH, Cochran DL, Schwartz Z. Osteoblasts generate an osteogenic microenvironment when grown on surfaces with rough microtopographies. *Eur Cell Mater.* 2003 Oct 24;6:22-7;

Bornstein MM, Schmid B, Belser UC, Lussi A, Buser D. Early loading of non-submerged titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface. 5-year results of a prospective study in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res.* 2005 Dec;16(6):631-8;

Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res.* 1991 Jul;25(7):889-902;

Christenson EM, Anseth KS, van den Beucken LJJP, Chan CK, Ercan B, Jansen JA, Laurencin CT, Li WJ, Murugan R, Nair LS, Ramakrishna S, Tuan RS, Webster TJ, Mikos AG. Nanobiomaterial applications in orthopedics. *Journal of Orthopaedic Research.* 2007; 25(1):11–22;

Cochran, D.L., Buser, D., ten Bruggenkate, C.M., Weingart, D., Taylor, T.M., Bernard, J.P., Peters, F. & Simpson, J.P. (2002) The use of reduced healing

times on ITI implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: early results from clinical trials on ITI SLA implants. *Clinical Oral Implants Research* 13: 144–153;

Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NRF, Cardaropoli G, Thompson VP, Lemons JE. Basic Research Methods and Current Trends of Dental Implant Surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*. 2009; 88B(2):579–596;

Garg A, Guez G. nanotechnology: The science of small. *Dental Implantol Update*. 2011 Apr;22(4):41-4;

Hench LL. Bioceramics. *Journal of the American Ceramic Society*. 1998; 81(7):1705–1728;

Hobo, S.; Ichida, E.; Garcia, L. Osseointegration and occlusal rehabilitation. Quintessence Publishing; Tokyo: 1990. Osseointegration Implant Systems;

Kasemo B. Biological surface science. *Surface Science*. 2002; 500:656–677;

Kieswetter K, Schwartz Z, Dean DD, Boyan BD. The role of implant surface characteristics in the healing of bone. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1996;7(4):329-45;

Kumar PS, Kumar S, Savadi RC, John J. Nanodentistry: A Paradigm Shift-from Fiction to Reality. *J Indian Prosthodont Soc*. 2011 Mar;11(1):1-6;

Lavenus S, Louarn G, Layrolle P. Nanotechnology and dental implants. *Int J Biomater*. 2010;2010:915327;

Linder L, Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Ivarsson B, Jonsson U, Lundstrom I. Electron-Microscopic Analysis of the Bone Titanium Interface. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1983; 54(1):45–52;

Meier, B. *The New York Times*. New York: April 2. 2010 Absence of Warranties for Implants Costs Health System;

Molinaro M, Rizzoli C, Siracusa G, Stefanini M. *Istologia*. Padova: Piccin Nuova Libreria; 1998;

Martini FH, Timmons MJ, McKinley MP. *Anatomia umana*. Napoli: EdiSES; 2000;

Nemli SK, Güngör MB, Aydın C, Yılmaz H, Türkcen I, Demirköprülü H. Clinical evaluation of submerged and non-submerged implants for posterior single-tooth replacements: a randomized split-mouth clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Dec;43(12):1484-92.

Nevins M, Nevins ML, Schupbach P, Fiorellini J, Lin Z, Kim DM. The Impact of Bone Compression on Bone-to-Implant Contact of an Osseointegrated Implant: A Canine Study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012 Dec;32(6):637-45;

Pan HA, Hung YC, Chiou JC, Tai SM, Chen HH, Huang GS. Nanosurface design of dental implants for improved cell growth and function. *Nanotechnology*. 2012 Aug 24;23(33);

Pye AD, Lockhart DEA, Dawson MP, Murray CA, Smith AJ. A review of dental implants and infection. *Journal of Hospital Infection*. 2009; 72(2):104–110;

Ratner, BD. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine. 2. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press; 2004. p.851;

Roccuzzo M, Bunino M, Prioglio F, Bianchi SD. Early loading of sandblasted and acid-etched (SLA) implants: a prospective split-mouth comparative study. Clin Oral Implants Res. 2001 Dec;12(6):572-8;

Rossi F, Ricci E, Marchetti C, Lang NP, Botticelli D. Early loading of single crowns supported by 6-mm-long implants with a moderately rough surface: a prospective 2-year follow-up cohort study. Clin Oral Implants Res. 2010 Sep;21(9):937-43;

Rossi F, Lang NP, Ricci E, Ferraioli L, Marchetti C, Botticelli D. Early loading of 6-mm-short implants with a moderately rough surface supporting single crowns - a prospective 5-year cohort study. Clin Oral Implants Res. 2014 Apr 15;

Tengvall P, Lundström I. Physico-chemical considerations of titanium as a biomaterial. Clin Mater. 1992;9(2):115-34;

Tomisa AP, Launey ME, Lee JS, Mankani MH, Wegst UG, Saiz E. Nanotechnology approaches to improve dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 2011;26 Suppl:25-44;

Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B. Bone tissue response to commercially pure titanium implants blasted with fine and coarse particles of aluminum oxide. Int J Oral Maxillofac Implants. 1996 Jan-Feb;11(1):38-45;

Wennerberg A, Albrektsson T. Structural influence from calcium phosphate coatings and its possible effect on enhanced bone integration. *Acta Odontol Scand.* 2009;67(6):333-40.

## **Conclusioni finali**

La moderna implantologia orale si orienta sempre più verso protocolli di carico immediato e anticipato e la topografia della superficie implantare, nei suoi aspetti micro e ultrastrutturali, rappresenta un elemento fondamentale per ottenere l'osteointegrazione. In particolare si ritiene che gli impianti aventi superfici rugose stimolino una maggior e più veloce apposizione ossea rispetto agli impianti con superficie liscia.

Il confronto tra le 2 sistematiche evidenzia come, a 2 anni dal carico, l'impianto controllo, cioè rivestito da superficie ruvida trattata tradizionalmente (sabbata e mordenzata) registri percentuali di successo di gran lunga superiori all'impianto Test, trattato superficialmente mediante Deposizione Discreta di Cristalli di Fosfato di Calcio a livello nanometrico-ultrastrutturale.

Inoltre, i dati ottenuti dal presente studio, se analizzati complessivamente, mostrano come gli impianti a dimensione ridotta possano garantire una valida opzione terapeutica alternativa a complicate procedure chirurgiche di aumento osseo.

Ovviamente, a completamento dello studio risulta fondamentale indagare il comportamento degli impianti sia test che controllo a lungo termine, a 5 anni, in termini di successo, sopravvivenza e valutazione dei parametri implantari di riferimento e se, possibile, implementare il numero di impianti sia da testare che controllo.

Questo mostra come debbano essere condotti studi trasversali sulla Nanotecnologia in campo implantare sia in vitro, che su modelli animali e successivamente su uomo.

Infatti tuttora il controllo delle proprietà di superficie a livello ultrastrutturale rimane una sfida aperta: la capacità della superficie di guidare la colonizzazione cellulare, la sua differenziazione, la migrazione, l'adesione e la proliferazione sulla superficie implantare rappresenta il prerequisito per la rigenerazione tissutale.

Siamo comunque certi che la manipolazione della materia a livello nano-molecolare possa rappresentare il futuro in campo medico ed odontoiatrico implantare.

