

I Biomateriali Nella Rigenerazione Del Tessuto Osseo

Andrea Galentino, Marzia Pettinicchio, Donato Di Iorio, Giovanna Murmura

Università Degli Studi “G. d’Annunzio” di Chieti-Pescara
Dipartimento di Scienze Orali, Nano e Biotecnologie
Direttore Prof. Sergio Caputi;

Corrispondenza:

Donato Di Iorio

Università Degli Studi “G. d’Annunzio” di Chieti-Pescara

Dipartimento di Scienze Orali, Nano e Biotecnologie

Via Dei Vestini n° 31

Nuovo Polo Didattico palazzina A

66013 Chieti Scalo - CH

d.diiorio@unich.it

Riassunto

Osteoconduzione, osteoinduzione e osteogenesi rappresentano gli elementi essenziali per la rigenerazione ossea. Ad oggi la clinica ha a disposizione diversi i materiali da innesto: l'osso autologo è considerato il gold standard ma la morbidità del sito donatore ne limita talvolta l'utilizzo. Materiali alternativi all'osso autologo sono rappresentati dall'osso omologo, dai prodotti di origine animale e dai sostituti di biologici o di sintesi. Tutti i biomateriali hanno la capacità di osteoconduzione, riuscendo quindi a fungere da "impalcatura" o "scaffold" durante il processo di guarigione ossea; alcuni di essi sono strutturati con lo scopo precipuo di poter convogliare anche una minima osteoinduzione. Nonostante ciò allo stato attuale si evince che non esiste un biomateriale ideale, tuttavia l'utilizzo di questi ultimi è ampiamente giustificato da una maggiore semplicità d'impiego e una minore incidenza di complicanze rispetto all'innesto osseo autologo, nonché una maggiore accettazione da parte del paziente

Abstract

Osteoconduction, osteoinduction and osteogenesis are primary elements in bone regeneration. Several grafting materials are nowadays available: autologous bone is considered to be the gold standard, donor site morbidity being a major shortcoming. Homologous bone, animal derived products, biological and artificial products are available as alternatives to autologous bone for grafting procedures. Such materials are osteoconductive, acting as a scaffold throughout the bone healing phase, a few of them being also osteoinductive. The ideal biomaterial does not exist, however their use increasingly due to easiness, lower complications incidence compared to autologous bone grafting and major patient compliance.

Parole chiave: Osteoinduzione, Osteoconduzione, Osteogenesi, Biomateriali.

Key words: Osteoinduction, Osteoconduction, Osteogenesis, Biomaterials.

Introduzione

L'evoluzione nella ricerca merceologica nel campo dei biomateriali è giustificata dalla necessità di ritrovare materiali che asseriscano in maniera maggiore ai criteri di osteoconduzione, osteoinduzione e osteogenesi. Questi tre principi sono elementi essenziali per la rigenerazione ossea e hanno dei significati funzionali differenti:

- Osteoconduzione: fa riferimento alla facilitazione e orientamento del coagulo con conseguente creazione di un nuovo sistema Haversiano sulla base dello scaffold ricreato
- Osteoinduzione: fa riferimento alla stimolazione e attivazione delle cellule staminali dell'ospite presenti nel tessuto osseo circostante in modo da condurle ad una differenziazione in osteoblasti
- Osteogenesi: fa riferimento al potenziale di proliferazione e di osteosintesi diretta delle cellule osteoprogenitrici presenti nell'innesto e che sopravvivono al trapianto

L'innesto osseo è largamente praticato ed è rappresentato da 500.000 casi all'anno nei soli Stati Uniti e circa 2.200.000 nel mondo (1;2): si parla di innesto nelle branche della medicina maggiormente interessate che sono ortopedia, neurochirurgia e odontoiatria. Il gold standard è rappresentato ovviamente dall'innesto osseo autologo che tuttavia non è scevro da numerose difficoltà operative; ad esso si affiancano l'innesto osseo omologo e l'utilizzo di materiale di sostituzione come ausilio nelle procedure di guarigione ossea.

Innesto osseo AUTOLOGO

Rappresenta la scelta da prediligere in quanto l'osso prelevato dal paziente stesso possiede BMP e fattori di crescita ossei nonché le cellule osteoblastiche stesse che conferiscono a tale tipo di materiale una capacità osteoinduttiva e osteosintetica oltre che la classica osteoconduzione: tali componenti rimangono nel materiale stesso in quanto esso non necessita di trattamenti prima dell'impianto nel sito ricevente. I siti preferenziali di prelievo sono la cresta iliaca o la calvarie (osso parietale preferibilmente) in quanto forniscono un osso quantitativamente e qualitativamente ottimale, ricco di spongiosa.

Vantaggi Osteoconduzione, osteoinduzione e osteosintesi

Svantaggi Tale procedura non è scevra di svantaggi tra cui: lunga durata e complessità della procedura chirurgica, svantaggi cosmetici e dolore residuo nella sede di prelievo. La complicità maggiore è rappresentata da un possibile fallimento della procedura in caso di mancata sopravvivenza delle cellule osteogeniche durante il trapianto; dei criteri di esclusione vanno inoltre

riferiti a pazienti di età pediatrica o avanzata o nei casi di patologie maligne. Altre complicanze hanno un tasso di presentazione compreso tra 8,5% e 20% includendo: formazione di un ematoma, perdita di sangue, danni a componenti del sistema nervoso, infezioni, danni arteriosi, dolore cronico nel sito donatore (3-6)

Innesto osseo OMOLOGO

E' rappresentato da osso prelevato da un soggetto della stessa specie ed è un'opzione secondaria all'innesto osseo autologo, ampiamente utilizzata negli Stati Uniti (rappresenta il 30% degli innesti ossei (7) è disponibile in varie composizioni commerciali come tasselli, nastri, perni (dowels, chips, strips) di osso corticale o spugnoso. Ovviamente questo tipo di osso ha delle limitazioni rispetto all'osso autologo nonché la possibilità di trasmissione di patologie se non adeguatamente trattato prima dell'impianto nel sito ricevente: la manipolazione prevede la sterilizzazione (con ossido di etilene o raggi gamma) e il congelamento o congelamento/essiccamento. Lo scopo precipuo è prevenire la complicanza infettiva ma va ad inficiare le caratteristiche che il materiale inizialmente presenta, motivo per cui l'osso congelato o congelato/essiccato perde la capacità di osteoinduzione; l'osso fresco non trattato non può difatti essere utilizzato in quanto andrebbe a creare una risposta immunitaria o porterebbe alla trasmissione di patologie infettive.

Metodiche di trattamento: la procedura di preparazione è strutturata per evitare la trasmissione di patologie infettive virali (HIV, epatite C) e batteriche nonché tossine, malattie autoimmuni e la reazione immunitaria dell'organismo ricevente contro componenti riconosciute dal sistema immunitario come non-self. La prima fase prevede congelamento e demineralizzazione che portano alla morte delle cellule presenti nell'innesto: nell'osso congelato ed essiccato (liofilizzato) si effettua un duplice sciacquo in soluzione antibiotica, un congelamento a -70° e un essiccamento fino al contenuto del 5% di acqua. L'osso congelato/essiccato così ottenuto ha la capacità minore di indurre una risposta immune ma è meno osteoinduttivo e ha peggiori caratteristiche meccaniche dell'osso trattato col solo congelamento.

Vantaggi Evita le complicanze connesse al prelievo dal sito donatore del paziente

Svantaggi Possiede osteoconduzione e una limitata osteoinduzione (dovuta ad una minima percentuale di BMP specie-specifiche) ma mancanza di capacità osteosintetica

Materiali in sostituzione dell'innesto osseo

Il materiale ideale deve possedere le caratteristiche di:

- a- Biocompatibilità (capacità di un materiale impiantato nel corpo di armonizzarsi con i tessuti circostanti senza determinare alterazioni come la formazione di una capsula fibrosa, deterioramento e infezioni)
- b- Somiglianza strutturale con l'osso
- c- Facilità di utilizzo
- d- Osteoconduzione e preferibilmente anche osteoinduzione
- e- Capacità di riassorbimento: la loro funzione principale è guidare la neoformazione ossea risultando sostituiti in toto da esso

Tutti i biomateriali hanno la capacità di osteoconduzione, riuscendo quindi a fungere da "impalcatura" o "scaffold" durante il processo di guarigione ossea; alcuni di essi sono strutturati con lo scopo precipuo di poter convogliare anche una minima osteoinduzione.

Il processo di guarigione ossea coinvolge una serie di cellule e di meccanismi che in ultima analisi conducono alla formazione di nuovo osso che è strutturato in un primo momento a fibre intrecciate e che successivamente matura in osso di tipo lamellare. Il punto cruciale per ottenere il successo di tale procedura è il mantenimento della stabilità del coagulo in modo tale che esso abbia solidità e sostegno strutturale evitando che il locus di guarigione ossea venga invaso dai tessuti molli circostanti e in quest'ottica si inseriscono i biomateriali con la loro capacità di osteoconduzione; il processo prevede una fase iniziale di formazione del coagulo che funge da guida per le cellule osteoprogenitrici.

La fase di angiogenesi prevede penetrazione e riempimento da parte della componente vascolare e di fattori di crescita come VEGF (*Vascular endothelial growth factor*); tale cavità di riassorbimento viene preparata da un "fronte" di osteoclasti derivati da preosteoclasti circolanti nel sito osseo provenienti dal vaso sanguigno interno di nuova formazione. La sopravvivenza cellulare dipende dalla presenza di quantitativi adeguati di ossigeno e nutrienti nonché da un corretto allontanamento dei prodotti metabolici di scarto, motivo per il quale un adeguato sistema vascolare nel sito di rigenerazione è fondamentale; senza il supporto del network vascolare le cellule devono far affidamento solo su principi di diffusione e in tal modo le cellule che distano più di 200 μm dal supporto sanguigno divengono necrotiche o inattive dal punto di vista metabolico-funzionale (8). In virtù di tale limitazione i tessuti non possono rigenerarsi in volumi maggiori di 2-3 mm^3 se non sono agevolati dal supporto vascolare (9), motivo per il quale l'ingegneria dei biomateriali è strettamente dipendente da una corretta formazione del network vascolare e dall'angiogenesi all'interno della trama del materiale che funge da matrice-guida per il nuovo costruito tessutale. Le aree interne allo scaffold inizialmente prive di una pre-esistente trama vascolare producono un

ambiente ipossico che aumenta nelle cellule dell'ospite adiacenti la trascrizione degli HIF-1 α e HIF-2 α (*hypoxia-induced transcription factors*) che hanno capacità induttive sulla sintesi di fattori angiogenici come il sopracitato VEGF oltre a ossido nitrico sintetasi inducibile, eritropoietina, angiotensina-2, Tie-2, Flt-1, metallo proteinasi della matrice (MMP-2 e MMP-13), integrine e molteplici altre molecole necessarie per la ramificazione vascolare (10, 11); la ricerca merceologica si spinge in tal senso arricchendo alcuni materiali con tali fattori molecolari inseriti all'interno dello scaffold. La componente vascolare può così svilupparsi e ramificarsi a partire dal reclutamento di vasi pre-esistenti nella zona periferica o dalla migrazione di cellule progenitrici endoteliali circolanti nel sito di rigenerazione; tale azione è possibile a seguito di un riassorbimento delle componenti del coagulo e del materiale che ospita il sito da parte di molecole come le MMP-2, MMP-9, MMP-7, MMP-12 e MMP-13 prodotte da cellule osteoclastiche. La cavità di riassorbimento con il vaso in avanzamento verrà colmata da osso tramite un cono di riempimento da parte di cellule osteogenetiche differenziate dal pool cellulare perivascolare. Tale ciclo prende il nome di sigma A – R – F, acronimo di Attivazione cellulare, Riassorbimento e Formazione; esso per raggiungere il completamento richiede circa 6 mesi in un soggetto stabile da punto di vista metabolico, nonché la coordinazione di messaggeri chimici come il TGF β (*Transforming Growth Factor beta*). (Fig. 1)

La velocità dei coni di riempimento osseo è un fattore determinante per la corretta guarigione e il successivo ricambio osseo; tale fase è fondamentale per ottenere risposte terapeutiche positive alle varie procedure che fanno seguito alla rigenerazione ossea. Il turnover osseo prevede infatti una fase di rimodellamento che è sempre letta alla luce di una sequenza alternata di riassorbimento e formazione che sostituisce l'osso esistente, sempre con il meccanismo di penetrazione e riempimento che genera osteoni secondari. I tempi di tale fase vengono calcolati misurando la distanza tra l'inizio dei siti di formazione dell'osso marcato lungo la linea di arresto del riassorbimento nelle sezioni longitudinali (12). Se si utilizzano marcatori fluorescenti somministrati due settimane prima a cani adulti la velocità di formazione osteonica sarà ritrovata pari a $27,7 \pm 1,9$ μm al giorno (pari ad uno spostamento di 1 mm in 36 giorni); il ciclo di rimodellamento ha quindi durata di 12 settimane nei cani (13), 6 nei conigli (12) e 24 settimane nell'uomo (le stime precedenti prevedevano durata di 16/18 settimane (14)).(Figg. 2,3)

Una ferita ossea provoca un'intensa attività di modellamento e rimodellamento (ad esempio nel caso di formazione di un callo per la stabilizzazione di due segmenti ossei o del riassorbimento per la rimozione dei margini ossei necrotici) e tale processo non si limita all'area della ferita venendo perciò considerato come un fenomeno regionale di accelerazione (FRA). L'adattamento osseo è

controllato dall'interazione di segnali metabolici e meccanici; in molti casi il modellamento osseo viene influenzato da fattori biomeccanici (carichi funzionali e terapeutici). Tuttavia anche gli ormoni e altri agenti metabolici hanno una notevole influenza secondaria in particolare nella fase di crescita e in quella di invecchiamento avanzato; nella fase di guarigione i meccanismi paracrini e autocrini (fattori locali di crescita, prostaglandine, ecc..) sono in grado di predominare temporaneamente il controllo biomeccanico. Il tasso di rimodellamento osseo viene notevolmente influenzato da mediatori metabolici come l'ormone parotideo o gli ormoni estrogeni, risultando dunque leggibile in un'ottica di individualizzazione sulla base della risposta del singolo individuo. Le scansioni ossee con ⁹⁹Te-bifosfonato (marker dell'attività ossea) indicano un alto tasso di rimodellamento dei processi alveolari, ma non dell'osso basale. La captazione del marker dell'osso alveolare è simile a quella dell'osso trabecolare della colonna vertebrale; la velocità di rimodellamento di quest'ultimo è del 20 – 30 % all'anno, quella dell'osso corticale invece è del 2 - 10 %. Tale processo ha durata vitalizia in modo tale da permettere un continuo adattamento per l'ottimizzazione del sistema stomatognatico dal punto di vista funzionale.

La classificazione proposta da Giannoudis (15) dei materiali utilizzati in alternativa agli innesti ossei vede questi ultimi suddivisi in tre grandi categorie:

1 – Biomateriali

A – Matrice ossea demineralizzata (DBM): è prodotta attraverso la decalcificazione dell'osso corticale a seguito della quale vengono praticate delle procedure per ridurre il potenziale di infiammazione e la risposta immunitaria dell'ospite nei confronti del materiale. In questo modo si ottiene una struttura trabecolare collagenica a scopi osteoconduttivi nonostante la perdita della iniziale resistenza della offerta dalla componente minerale; le formulazioni merceologiche disponibili annoverano gel, paste malleabili, strisce flessibili, paste ossee iniettabili o paste malleabili con chip ossei.

B – Collagene: è una delle principali componenti della matrice inorganica dell'osso ed è essenziale per il processo di mineralizzazione, la stabilizzazione del coagulo e la proliferazione della componente vascolare guidando in tal modo una favorevole rigenerazione ossea (16). Lo svantaggio principale è rappresentato da una scarsa forza strutturale come materiale da innesto; per tal ragione viene di solito usato in combinazione con BMP (bone morphogenetic proteins), idrossiapatite o precursori delle cellule osteoprogenitrici. E' commercializzato sotto forma di gel o granuli in associazione bifasica con idrossiapatite, fosfato tricalcico o midollo osseo.

2 – Materiali di sintesi : rispetto ai precedenti hanno il vantaggio di avere caratteristiche manipolabili e migliorabili durante il processo di sintesi: in tal senso si ottengono materiali che hanno un'ottima capacità di osteoconduzione, un'ottima biocompatibilità e una resistenza adeguata in modo tale da fornire un modulo di elasticità simile a quello osseo per poter evitare un evento come la frattura sotto carico ciclico. Lo svantaggio principale è la scarsa predicibilità del riassorbimento e dei suoi tempi assieme ad una capacità di manipolazione non sempre ottimale.

A – Materiali ceramici : la componente principale è il fosfato di calcio in organizzazioni cristalline differenti. Tra esse annoveriamo il *fosfato tricalcico/TCP* e l'*idrossiapatite/HA* utilizzati singolarmente o in combinazione. (Fig. 4) Riproducono una struttura ottimale per quanto concerne il supporto della matrice osteoide (secreta da cellule osteogenetiche provenienti dall'adiacente osso vivo del sito ricevente) prodotta direttamente sulla superficie di tali materiali senza l'interposizione alcuna di tessuto molle; alla mineralizzazione successiva dell'osteoide farà seguito il normale processo di rimodellamento dell'osso così formatosi. Tra i due materiali sopracitati l'idrossiapatite permane per periodi maggiori rispetto al fosfato tricalcico che essendo poroso viene riassorbito concomitantemente con la crescita ossea; un materiale con alta porosità e bassa densità particellare permette una buona vascolarizzazione e una buona sintesi ossea con notevole diffusione di BMP e sviluppo di cellule osteoprogenitrici. Il fosfato tricalcico esiste inoltre in due formulazioni, α -TCP e β -TCP: il secondo risulta ultraporoso con un range dimensionale dei pori da 1 a 1000 μm rispettando così a pieno il range ottimale per veicolare la capacità di osteoconduttività (pari a 150 – 500 μm (17)).

B – Sostituti corallini : sono materiali derivati da una conversione sintetica di strutture prodotte da alcune specie di corallo marino ; esse elaborano composti a base di calcio chimicamente simili a quelli che ritroviamo nell' osso spongioso umano e perciò dotati di capacità osteoconduttiva. (Fig 5) Le caratteristiche di porosità rispecchiano quelle ottimali, la resistenza alla compressione è elevata ma hanno scarsa resistenza alla tensione

C – Vetri bioattivi : sono materiali solidi, duri, non porosi, costituiti principalmente da calcio, fosforo e biossido di silicio (silicato). Le forme sintetizzabili sono molteplici passando da quelle solubili a quelle non riassorbibili; hanno capacità osteointegrative e osteoconduttive, una resistenza meccanica elevata (maggiore del fosfato di calcio) ma una maggiore facilità alla frattura durante le fasi di modellazione.

D – Ionomeri vetrosi : sono composti a base di vetro calcio/alluminio/fluorosilicato in unione ad un acido policarbossilico. Seppur avendo una struttura porosa funzionale all'osteconduzione non sono riassorbibili non vengono rimpiazzati da osso; non ne viene considerata perciò la trattazione.

3 – Materiali bicomponente biologici/sintetici : hanno una duplice composizione con fattori di crescita osteoinduttivi naturali intrappolati in una matrice sintetica osteoconduttiva: rappresentano un settore di ricerca attuale in forte sviluppo. A questi materiali vanno aggiunti gli innesti eterologhi (Xenographic graft) (18): essi hanno derivazione da una specie diversa dalla quale viene rimossa completamente la componente organica in modo tale che le reazioni immunologiche diventino nulle. La struttura inorganica rimanente funge da matrice architetturale naturale con un eccellente riserva di calcio alla pari di molti altri materiali sintetici; sono solitamente di origine equina o bovina. (Figg. 6,7,8)

CONCLUSIONI

Dalla trattazione si evince come il mercato ad oggi metta a disposizione numerosi biomateriali che possono assistere in maniera ottimale la funzione di rigenerazione ossea in virtù della capacità di osteoconduzione (comune ad ognuno di essi) e le capacità stabilizzanti sul coagulo. Nonostante ciò allo stato attuale da valutazioni cliniche si evince che non esiste un biomateriale ideale in quanto nessuno soddisfa tutti i sopracitati criteri (osteoinduzione, osteogenesi, adeguati tempi di riassorbimento, ecc); tuttavia l'utilizzo di questi ultimi è ampiamente giustificato da una maggiore semplicità d'impiego e una minore incidenza di complicanze rispetto all'innesto osseo autologo, nonché una maggiore accettazione da parte del paziente. La scelta merceologica di un biomateriale rispetto ad un altro è giustificata da parametri di scelta individuali sulla base dell'ampia documentazione disponibile in letteratura.

Bibliografia

1. Boyce T, Edwards J, Scarborough N. "Allograft bone. The influence of processing on safety and performance." *Orthop Clin North Am.* 1999 Oct;30(4):571-81.
2. Van Heest A, Swiontkowski M. "Bone-graft substitutes." *Lancet.* 1999 Apr;353 Suppl 1:SI28-9
3. Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA. "Complications of iliac crest bone graft harvesting." *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Aug;(329):300-9.
4. Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. "Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation." *Spine (Phila Pa 1976).* 1995 May 1;20(9):1055-60
5. Ross N, Tacconi L, Miles JB. "Heterotopic bone formation causing recurrent donor site pain following iliac crest bone harvesting." *Br J Neurosurg.* 2000 Oct;14(5):476-9
6. Seiler JG 3rd, Johnson J. "Iliac crest autogenous bone grafting: donor site complications." *J South Orthop Assoc.* 2000 Summer;9(2):91-7
7. Boyce T, Edwards J, Scarborough N. ""Allograft bone. The influence of processing on safety and performance." *Orthop Clin North Am.* 1999 Oct;30(4):571-81
8. Colton CK. "Implantable biohybrid artificial organs." *Cell Transplant.* 1995 Jul-Aug;4(4):415-36
9. Folkman J, Hochberg M. "Self-regulation of growth in three dimensions." *J Exp Med.* 1973 Oct 1;138(4):745-53
10. Hattori K, Dias S, Heissig B, Hackett NR, Lyden D, Tateno M, Hicklin DJ, Zhu Z, Witte L, Crystal RG, Moore MA, Rafii S. "Vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 stimulate postnatal hematopoiesis by recruitment of vasculogenic and hematopoietic stem cells." *J Exp Med.* 2001 May 7;193(9):1005-14
11. Pugh CW, Ratcliffe PJ. "Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system." *Nat Med.* 2003 Jun;9(6):677-84
12. Roberts WE, Smith RK, Zilberman Y, Mozsary PG, Smith RS. "Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants." *Am J Orthod.* 1984 Aug;86(2):95-111
13. Roberts WE, Helm FR, Marshall KJ, Gongloff RK. "Rigid endosseous implants for orthodontic and orthopedic anchorage." *Angle Orthod.* 1989 Winter;59(4):247-56

14. Roberts WE. "Bone tissue interface." J Dent Educ. 1988 Dec;52(12):804-9
15. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. "Bone substitutes: an update." Injury. 2005 Nov;36 Suppl 3:S20-7
16. Cornell CN. "Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts." Orthop Clin North Am. 1999 Oct;30(4):591-8
17. Gazdag AR, Lane JM, Glaser D, Forster RA. "Alternatives to Autogenous Bone Graft: Efficacy and Indications." J Am Acad Orthop Surg. 1995 Jan;3(1):1-8
18. Hoexter DL. "Bone regeneration graft materials." J Oral Implantol. 2002;28(6):290-4

Figure

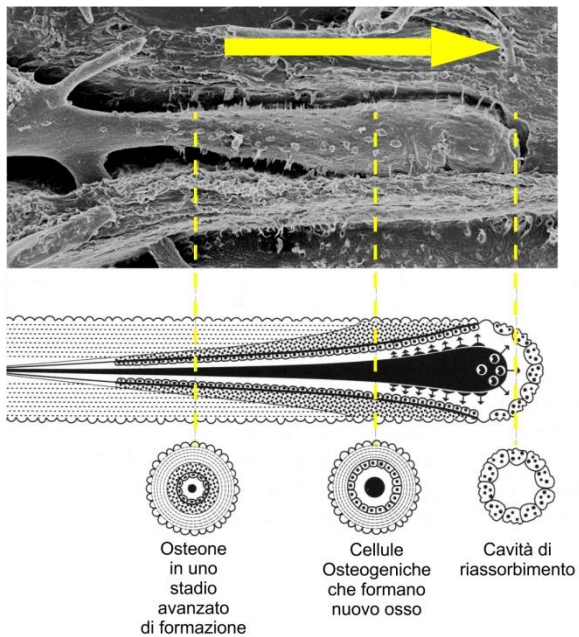


Fig. 1: In alto: immagine al microscopio elettronico a scansione di un cono di riempimento. In basso: rappresentazione schematica di un ciclo A-R-F. La freccia indica la direzione verso la quale avviene in riassorbimento del tessuto pre-esistente e la successiva formazione di un nuovo osteone.

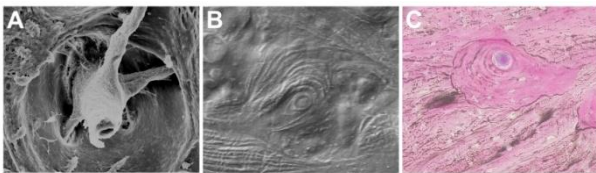


Fig. 2: (A) immagine al microscopio elettronico a scansione di un vaso sanguigno all'interno di un canale di Havers. (B) immagine al microscopio elettronico a scansione e (C) immagine al microscopio ottico di un osteone in sezione trasversale.

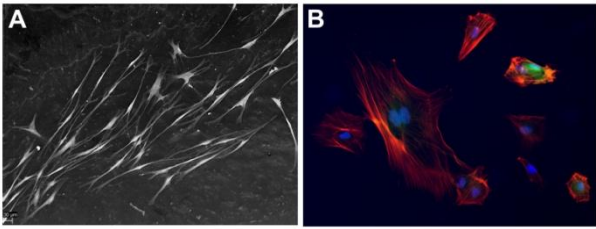


Fig. 3: immagini al (A) microscopio elettronico a scansione ed al (B) microscopio confocale laser relative ad un clone di cellule osteoprogenitrici in uno stadio precoce di maturazione.

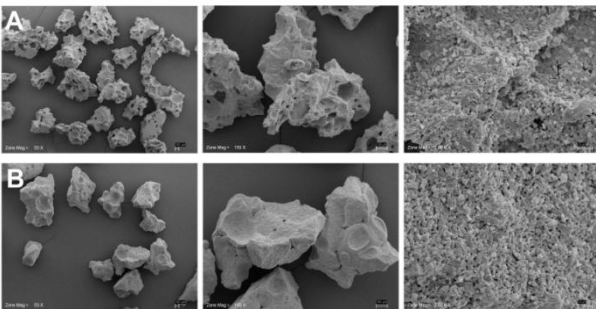


Fig. 4: (A) granuli di fosfato tricalcico (Kasios®) al microscopio elettronico a scansione (50X; 150X; 2000X). (B) granuli di fosfato tricalcico (60%) + idrossiapatite (40%) (Calpore®) al microscopio elettronico a scansione (50X; 150X; 2000X)

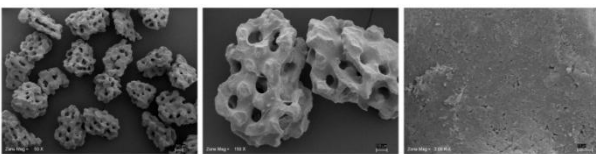


Fig. 5: granuli di carbonato di calcio (Biocoral®) al microscopio elettronico a scansione (50X; 150X; 2000X)

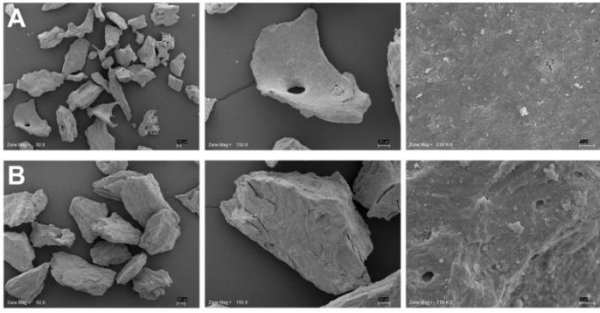


Fig. 6: (A) mix di osso eterologo spongioso e corticale con collagene preservato (Gen-Os®) al microscopio elettronico a scansione (50X; 150X; 2000X); (B) mix di osso eterologo spongioso e corticale con collagene degradato (Apatos®) al microscopio elettronico a scansione (50X; 150X; 2000X).

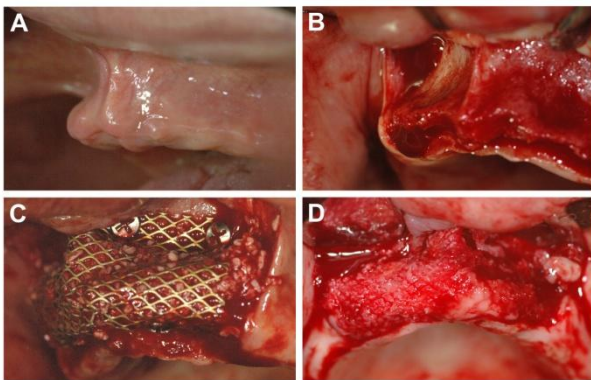


Fig. 7: aumento del volume osseo nell'area della premaxilla mediante l'innesto di osso eterologo in granuli. (A) caso iniziale; (B) scheletrizzazione del sito ricevente; (C) fissazione dell'innesto mediante una mesh in titanio; (D) rimozione della griglia in titanio a distanza di 6 mesi.

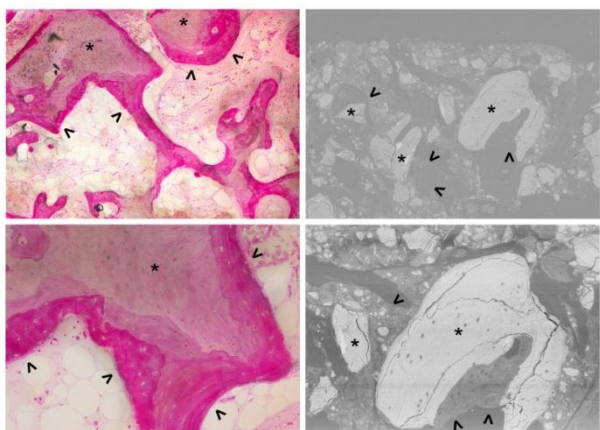


Fig. 8: analisi istologica al microscopio ottico (immagini a sinistra) ed al microscopio elettronico a scansione (immagini a destra) relativa al caso presentato nella figura 7. Si evince la presenza di tessuto osseo neoformato (indicato con i simboli >) in intimo contatto con il tessuto pre-esistente (indicato con *).