

# **INDICE**

## **1. ATROFIE DEI MASCELLARI**

- 1.1. Introduzione
- 1.2. Fisiologia del rimodellamento osseo
- 1.3. Rimodellamento osseo post-estrattivo
- 1.4. Classificazioni dei difetti ossei
- 1.5. Conseguenze del riassorbimento osseo

## **2. RIGENERAZIONE OSSEA**

- 2.1. Materiali usati nella rigenerazione ossea
  - 2.1.1. Materiali da innesto biologici
  - 2.1.2. Materiali da innesto alloplastici
  - 2.1.3. Membrane
  - 2.1.4. Derivati piastrinici
- 2.2. Tecniche di rigenerazione ossea
  - 2.2.1. Innesti ossei di apposizione
  - 2.2.2. Innesti ossei di interposizione
  - 2.2.3. Rialzo di seno mascellare
  - 2.2.4. Distrazione osteogenica
  - 2.2.5. Split crest
  - 2.2.6. Innesti ossei rivascularizzati
  - 2.2.7. GBR “Guided Bone Regeneration”

## **3. GRIGLIE IN TITANIO PRODOTTE ATTRAVERSO IL FLUSSO DI LAVORO DIGITALE**

- 3.1. Flusso di lavoro digitale
  - 3.1.1. CBCT “Cone Beam Computed Tomography”
  - 3.1.2. Scansione intraorale
  - 3.1.3. Software di elaborazione dati
  - 3.1.4. Stampa 3D
- 3.2. Proprietà della mesh in titanio

- 3.2.1. Biocompatibilità
- 3.2.2. Proprietà meccaniche
  - 3.2.2.1. Spessore

- 3.3. Macrogeometria
- 3.4. Microgeometria

#### **4. PGBR (PERSONALIZED GUIDED BONE REGENERATION)**

- 4.1. Procedura clinica
  - 4.1.1. Pianificazione virtuale e criteri per il disegno della mesh
  - 4.1.2. Procedura chirurgica
- 4.2. Risultati Clinici
- 4.3. Pseudo-periostio
- 4.4. Vantaggi delle Ti-mesh
- 4.5. Complicanze
  - 4.5.1. Management clinico e conseguenze delle esposizioni di membrana

#### **5. STUDIO SPERIMENTALE**

- 5.1. Introduzione
- 5.2. Obiettivo dello studio
- 5.3. Materiali e metodi
- 5.4. Risultati
- 5.5. Discussione
- 5.6. Conclusioni

#### **6. BIBLIOGRAFIA**

# 1. ATROFIE DEI MASCELLARI

## 1.1 *Introduzione*

Le atrofie a carico delle ossa mascellari si manifestano clinicamente con una ridotta dimensione orizzontale e verticale dei volumi ossei e rappresentano uno dei maggiori ostacoli al posizionamento implantare a fini protesici<sup>1</sup>.

Le cause che possono portare all'atrofia ossea possono essere varie. Raramente il difetto osseo può essere congenito e pertanto presente già alla nascita. Invece, nel corso della vita dell'individuo la perdita d'osso può essere dovuta a traumi, patologie, infezioni acute e croniche, malattia parodontale in stato avanzato, patologie oncologiche e relativo trattamento chirurgico demolitivo. Tra tutte queste cause la più frequente è la perdita di volume osseo in seguito ad estrazione dentale. Infatti, la presenza dell'osso alveolare è strettamente correlata alla presenza del corrispettivo elemento dentale ed una sua perdita porta ad un graduale riassorbimento osseo locale. Questo processo è mediato da cellule chiamate osteoclasti che vengono attivate da diversi fattori, tra cui la mancanza di carico conseguente alla perdita dell'elemento dentale. In letteratura è riportato che il volume di osso perso in seguito all'estrazione di un elemento dentario è di circa il 25% dopo il primo anno raggiungendo progressivamente quote di riassorbimento pari al 40-60% del volume iniziale entro i 3 anni dall'estrazione. Nello specifico, per quanto riguarda la dimensione vestibolo-palatale/linguale dell'alveolo, è stata osservata una perdita del 30% dopo i primi 3 mesi, arrivando ad un valore del 50% dopo i 12 mesi<sup>2</sup>. È opportuno sottolineare che anche lo spessore delle lamine ossee che definiscono il contorno dell'alveolo, influenza l'entità del riassorbimento. La riduzione dello spessore osseo è notevolmente maggiore nelle lamine ossee con diametri inferiori ad 1 mm rispetto a quelle con diametri superiori a tale valore. Una perdita di osso più marcata a livello vestibolare porterà quindi allo spostamento del centro della cresta verso il lato palatale/linguale. Infatti, contestualmente alla perdita di dimensione orizzontale, si verifica anche la perdita della dimensione verticale, fino alla perdita dell'intero processo alveolare.

Inoltre, il processo di riassorbimento varia anche in base alla regione d'interesse. Nel mascellare superiore il riassorbimento è di tipo centripeto e avviene prevalentemente in senso orizzontale, mentre nella mandibola il riassorbimento è di tipo centrifugo ed è

prevalentemente di tipo orizzontale nella regione anteriore e prevalentemente di tipo verticale nella regione posteriore.

## ***1.2 Fisiologia del rimodellamento osseo***

Il riassorbimento osseo è un processo di natura fisiologica o patologica, principalmente regolato dall'interazione tra due gruppi di cellule: gli osteoblasti e gli osteoclasti. Queste cellule comunicano in maniera diretta tramite interazioni cellula-cellula e ligando-recettore ed in maniera indiretta tramite citochine, ormoni e fattori di crescita.

Gli osteoclasti originano da cellule osteoprogenitrici che esprimono sulla membrana il recettore RANK, il quale viene stimolato da una molecola ligando, il fattore RANKL che induce queste cellule a differenziarsi in osteoclasti.

Stimoli meccanici, chimici ed ormonali possono attivare gli osteoclasti che una volta attivati daranno inizio al processo di riassorbimento. Quest'ultimo è basato sulla capacità degli osteoclasti di produrre ioni  $H^+$  grazie all'enzima anidrasi carbonica che catalizza la reazione di lisi dell' $H_2CO_3$  in  $H^+$  e  $CO_3^-$ . Gli ioni  $H^+$  vengono poi secreti nel fronte di riassorbimento attraverso pompe protoniche, abbassando il pH della zona. L'abbassamento del pH porterà alla solubilizzazione della componente inorganica dell'osso ed i componenti disciolti verranno fagocitati dalla cellula osteoclastica. Contestualmente l'osteoclasto rilascerà degli enzimi lisosomiali che degraderanno la parte organica della matrice ossea.

Gli osteoclasti hanno un ruolo fondamentale anche nell'attivazione degli osteoblasti, evento fondamentale ai fini del processo di apposizione ossea che seguirà quello di riassorbimento. Infatti, tramite interazioni cellula-cellula definite "coupling" e tramite la secrezione di citochine quali la sfingosina 1-fosfato (S1P) e il PDGF "platelet derived grow factor", queste cellule inducono l'attivazione degli osteoblasti che inizieranno la deposizione di matrice ossea<sup>3</sup>.

### ***1.3 Rimodellamento osseo post-estrattivo***

Come descritto in precedenza, in seguito a stimoli di varia natura tra cui stimoli meccanici, gli osteoclasti vengono attivati. La mancanza di carico dovuta alla perdita di un elemento dentale rientra tra questi stimoli.

In seguito alla perdita di un elemento dentale, l'alveolo residuo viene riempito dal sangue proveniente dai vasi appena recisi e dalle relative proteine di origine vasale che interagiscono con le cellule danneggiate. Questo processo conduce alla formazione di una rete di fibrina con la quale andranno a legarsi le piastrine, formando così il coagulo. Quest'ultimo contiene molti fattori di crescita che influenzano l'attività ed il comportamento delle cellule circostanti. Data la sua importanza, è fondamentale che il coagulo sia protetto e ne sia preservata la stabilità.

Successivamente cellule dell'immunità quali neutrofili e macrofagi, migrano nell'alveolo fagocitando eventuali batteri ed il tessuto danneggiato ancora presente. Queste cellule inoltre secernono anche fattori di crescita e citochine fondamentali per la migrazione e la differenziazione delle cellule mesenchimali.

Contestualmente inizia il processo di angiogenesi che comporterà la formazione di nuovi vasi sanguigni che origineranno dal legamento parodontale dell'alveolo e avverrà anche la migrazione delle cellule mesenchimali simil-fibroblastiche provenienti dal legamento e dall'osso midollare residuo nell'alveolo. Queste cellule iniziano quindi a sintetizzare matrice extracellulare dove penetreranno i vasi neoformati. Questa nuova struttura formata da matrice extracellulare, vasi sanguigni, cellule simil-fibroblastiche e macrofagi, viene definita tessuto di granulazione e rimpiazzerà gradualmente il coagulo.

Una volta che la sintesi di matrice extracellulare e l'angiogenesi avranno raggiunto una fase avanzata, si formerà un tessuto connettivo provvisorio che si differenzierà poi in tessuto osseo, andando in contro a mineralizzazione.

Il processo di mineralizzazione inizia intorno ai vasi sanguigni neoformati, in queste aree migreranno le cellule osteoprogenitrici che daranno origine agli osteoblasti. Queste cellule produrranno fibre collagene, le quali si organizzeranno secondo un pattern intrecciato andando a formare una struttura definita osteoide che andrà incontro al processo di mineralizzazione.

Il tessuto osseo che deriva da questo processo viene definito osso a fibre intrecciate “woven bone”.

Questo tessuto è caratterizzato da una matrice extracellulare con fibre collagene poco organizzate e dalla presenza di osteociti che derivano dagli osteoblasti rimasti intrappolati nella matrice, i quali si organizzano in strutture definite osteoni primari. Il tessuto osseo a fibre intrecciate può essere rinforzato attraverso la deposizione di un tessuto osso a fibre parallele. Inoltre, contestualmente a questa fase della guarigione, l’osso fascicolato “bundle bone” che costituisce le pareti dell’alveolo viene quasi del tutto rimosso.

In seguito, l’osso a fibre intrecciate verrà sostituito da osso lamellare e midollare, mentre gli osteoni primari verranno sostituiti dagli osteoni secondari. Inizialmente, una certa quota di osso a fibre intrecciate verrà riassorbita ed il limite del fronte di riassorbimento è definibile a livello istologico attraverso una struttura definita linea di inversione. La linea di inversione oltre a costituire il limite del processo di riassorbimento relativo al woven bone, costituisce anche il livello dal quale si formerà il nuovo tessuto osseo.

Infine, la parte più coronale dell’alveolo verrà chiusa da tessuto a fibre intrecciate che sarà poi sostituito da osso lamellare in un processo che prende il nome di corticalizzazione<sup>4</sup>.

Questi appena descritti sono i processi che avvengono all’interno dell’alveolo, mentre è bene evidenziare cosa avviene anche a livello extra-alveolare.

Dopo 1 settimana dalla perdita dell’elemento dentale, il centro dell’alveolo è occupato dal coagulo mentre le pareti esterne sono tappezzate da osteoclasti che danno inizio al riassorbimento dell’osso fascicolato. Infatti, la perdita di carico è responsabile dell’attivazione degli osteoclasti e dell’inibizione degli osteoblasti. Di conseguenza, gli osteoclasti iniziano il processo di riassorbimento.

Dopo due settimane, le pareti laterali e l’apice dell’alveolo si trovano in rapporto con il tessuto osseo a fibre intrecciate mentre al centro dell’alveolo è presente tessuto connettivo provvisorio; inoltre, le pareti esterne dell’alveolo sono ancora circondate da numerosi osteoclasti. Già in questa fase, diverse porzioni di osso fascicolato sono state rimpiazzate da osso a fibre intrecciate.

Dopo 4 settimane, il tessuto osseo a fibre intrecciate riempie l’intero alveolo e gli osteoclasti sono ancora presenti.

Infine, intorno all'ottava settimana, avviene la corticalizzazione e, a livello istologico sono presenti segni che il riassorbimento osseo è ancora in corso, con un maggiore interessamento della porzione vestibolare rispetto a quella palatale/linguale.

Infatti, la perdita della dimensione orizzontale non è omogenea ma si verifica con una maggiore entità dal lato vestibolare (circa il doppio rispetto al lato palatale/linguale). La ragione clinica non è completamente nota ma nel modello animale è stato osservato che vi è una maggiore quantità di osso fascicolato nel versante vestibolare, mentre nel versante palatale/linguale la sua presenza è minore. L'osso fascicolato è funzionalmente correlato alla presenza del dente, quindi scompare gradualmente dopo l'estrazione. Di conseguenza, visto che è relativamente presente più osso fascicolato a livello vestibolare, questa zona evidenzierà una maggiore quota di riassorbimento osseo<sup>5</sup>.

#### ***1.4 Classificazioni dei difetti ossei***

Nel corso degli anni sono state proposte varie classificazioni riguardanti i difetti ossei dei mascellari.

Una delle principali classificazioni usate, è quella proposta da Lekholm e Zarb nel 1985. Questa classificazione divide le creste ossee in 5 tipi rispetto alla loro anatomia analizzata in sezione trasversale:

- Fase A: dove la cresta ossea ben rappresentata;
- Fase B: in questa fase è presente un iniziale riassorbimento del processo alveolare;
- Fase C: il processo alveolare è completamente riassorbito con presenza dell'osso basale;
- Fase D: si evidenzia l'iniziale riassorbimento dell'osso basale;
- Fase E: dove anche l'osso basale è quasi completamente riassorbito.

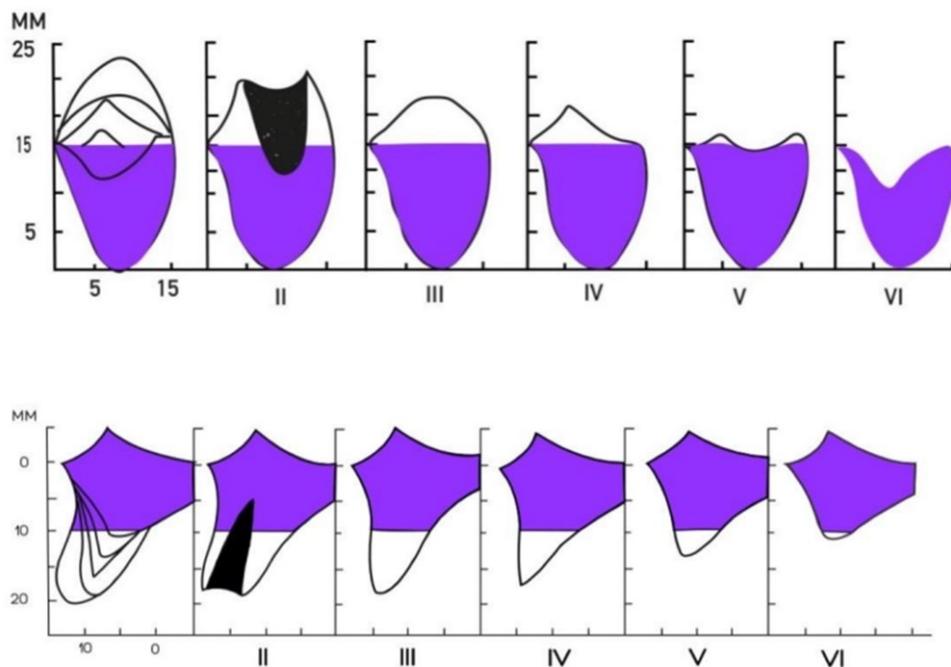
Lekholm e Zarb pongono poi, attraverso un'altra classificazione, l'attenzione sulla qualità dell'osso rimasto distinguendo in base a questo 4 classi:

- D1: osso dove la corticale esterna costituisce la quasi totalità del volume osseo e la midollare centrale è costituita da osso spongioso denso;
- D2: la presenza della corticale è sempre importante ma l'osso spongioso denso è più rappresentato rispetto alla classe D1

- D3: osso in cui la corticale è abbastanza sottile ed è più rappresentato l'osso spongioso caratterizzato da una discreta densità;
- D4: è presente un sottilissimo strato di osso corticale e predomina l'osso spongioso con una consistenza scarsa.

Tuttavia, al giorno d'oggi la classificazione più usata è quella elaborata da Cawood e Howell nel 1988 (Figura 1<sup>6</sup>). Questa classificazione delinea 6 classi di riassorbimento che identificano 6 diverse fasi di rimodellamento a cui va incontro l'osso nel corso del tempo in seguito alla perdita di uno o più elementi dentari:

- Classe I: cresta alveolare con presenza di elementi dentari, volumi ossei conservati;
- Classe II: alveolo post-estrattivo;
- Classe III: cresta alveolare che ha subito rimodellamento osseo ma dove la dimensione verticale e orizzontale dell'osso sono sufficienti;
- Classe IV: cresta alveolare dove il diametro vestibolo-linguale/palatale è stato perso ma con altezza sufficiente (a lama di coltello);
- Classe V: evidente riassorbimento sia in senso orizzontale che verticale che ha portato alla quasi totale riduzione del volume)
- Classe VI: processo alveolare non presente e si notano vari gradi di riassorbimento dell'osso basale.



*Figura 1: Classificazione di Cawood e Howell del 1988*

Queste classificazioni rappresentano le classificazioni più conosciute e usate, tuttavia nel 2013 sono state elaborate altre 2 classificazioni, quella di Cologne e quella di Terheyden. Nel dettaglio, la classificazione di Terheyden (Figura 2<sup>7</sup>) identifica i difetti ossei che derivano dalla perdita di un elemento dentale in 4 tipi, stabilendo una relazione tra l'entità e l'anatomia del difetto stesso e il posizionamento implantare ideale in quella zona:

- Tipo 1/4: stadio iniziale di riassorbimento osseo con una riduzione dell'altezza della parete vestibolare inferiore al 50% della lunghezza dell'impianto previsto;
- Tipo 2/4: la parete vestibolare ha subito un riassorbimento che ha determinato un rimodellamento dell'anatomia ossea che viene definita "a lama di coltello" ed in questo caso la riduzione dell'altezza della parete è superiore al 50% della lunghezza dell'impianto previsto; tuttavia, l'altezza dell'osso alveolare non è variata;
- Tipo 3/4: riduzione dell'altezza della cresta alveolare e del suo spessore, stadio tipico di creste ossee andate in contro al riassorbimento per diversi anni;
- Tipo 4/4: riassorbimento totale dell'osso alveolare.

Inoltre, il tipo 2/4 ed il tipo 3/4 possono essere ulteriormente suddivisi in due sottocategorie a seconda della gravità del riassorbimento verticale a livello vestibolare e palatale:

- Tipo 2/4 moderato: riduzione di circa il 50% dell'altezza della parete vestibolare;
- Tipo 2/4 severo: perdita di tutta la parete vestibolare;
- Tipo 3/4 moderato: altezza della parete vestibolare diminuita con leggera riduzione dell'altezza della parete palatale dell'alveolo;
- Tipo 3/4 severo: riduzione marcata dell'altezza sia della parete vestibolare che di quella palatale.

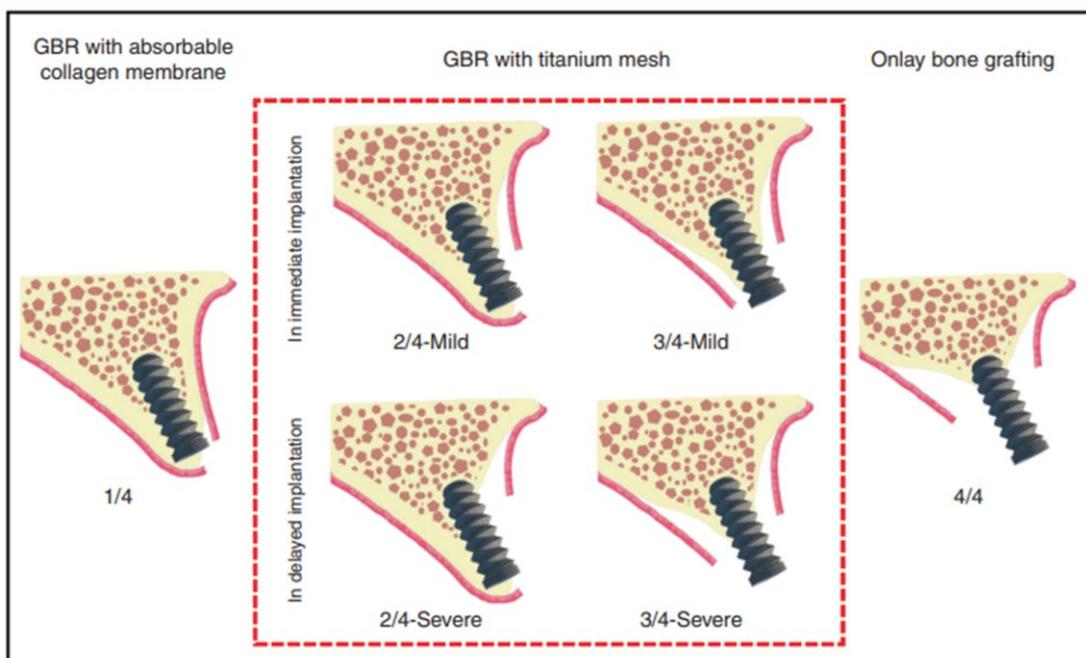


Figura 2: Classificazione di Terheyden

L'ultima classificazione da riportare è la classificazione di Cologne del 2013 (Figura 3<sup>8</sup>). Questa classificazione divide i difetti ossei in orizzontali, verticali e combinati facendo poi un'ulteriore distinzione tra i difetti che si trovano all'interno del contorno della cresta alveolare e difetti che coinvolgono anche le pareti esterne della cresta.

Ogni categoria di difetto (verticale, orizzontale e combinata) viene divisa poi in 3 sottogruppi in base all'entità del difetto:

- Basso grado: difetto inferiore a 4 mm;

- Medio grado: difetto compreso tra 4 e 8 mm;
- Alto grado: difetto superiore agli 8 mm.

Infine, gli autori della classificazione associano all'entità del difetto, eventuale tecnica di rigenerazione ossea associata sulla base dell'evidenza scientifica.

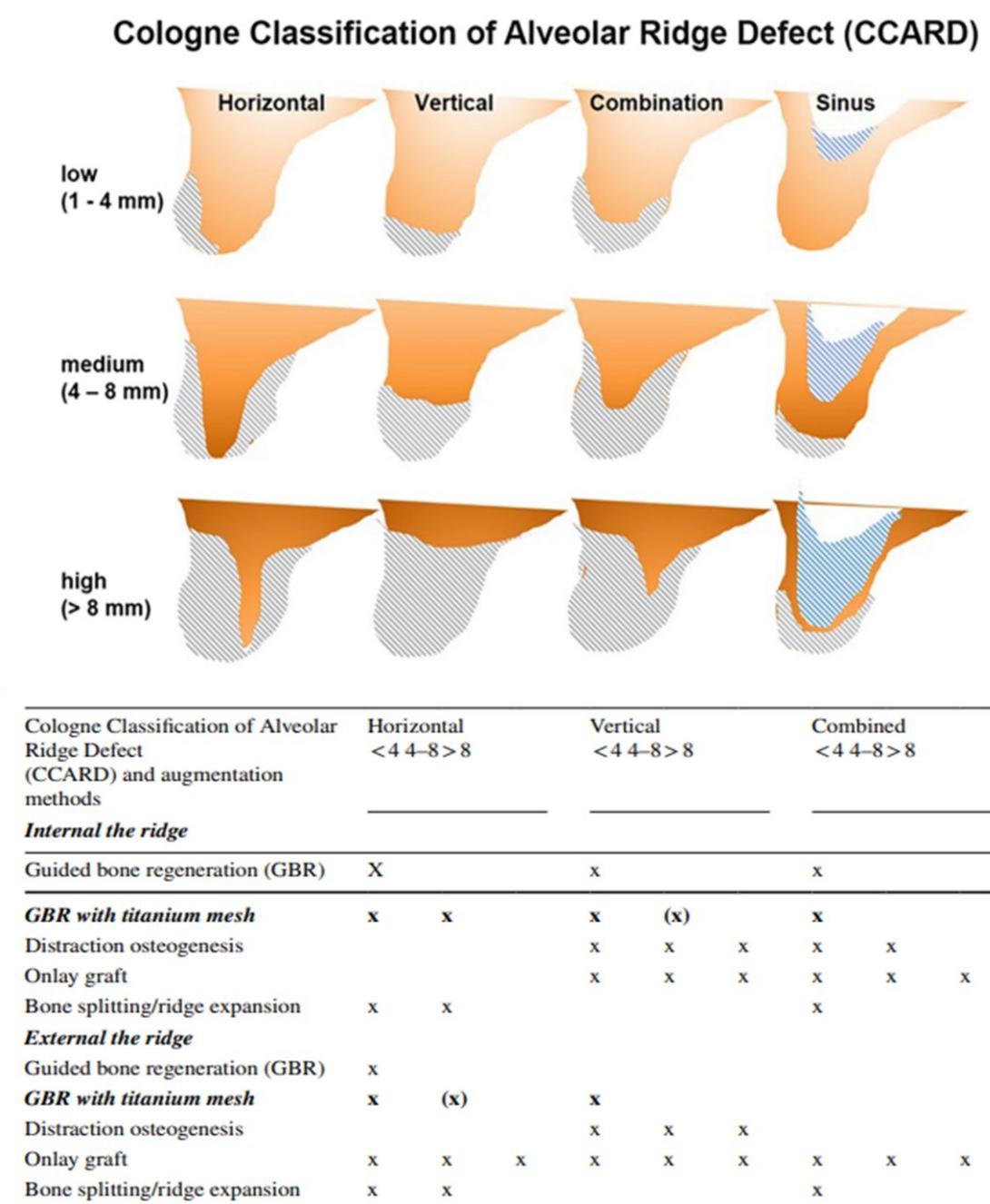


Figura 3: Classificazione di Cologne del 2013 riguardo le atrofie ossee e le relative tecniche di rigenerazione suggerite.

## ***1.5 Conseguenze del riassorbimento osseo***

La perdita di diversi elementi dentali può avere un impatto importante nella vita dei pazienti. Innanzitutto, la mancanza di elementi dentali può comportare una grave perdita per quella che è la funzione masticatoria del paziente andando a causare una disfunzione masticatoria che si manifesta con l'alterata capacità di formare correttamente il bolo alimentare. Una disfunzione masticatoria protratta per un lungo periodo può portare a adattamenti funzionali degli schemi occlusali che, a lungo andare, avrebbero delle ripercussioni a carico dell'ATM. Oltre a questo, eventuali edentulie di lunga durata, comportano lo spostamento degli elementi dentali circostanti che possono andare in contro ad estrusione, mesializzazione o distalizzazione.

Inoltre, è importante tenere in considerazione l'impatto psico-sociale che le edentulie possono avere sulla vita dei pazienti andando a costituire, per alcuni di loro, un problema dal punto di vista estetico, costituendo un grave motivo di disagio sociale.

I piani terapeutici per trattare il problema delle edentulie possono essere vari e non necessariamente prevedono il posizionamento di impianti. Tuttavia, in alcuni casi, l'implanto-protesi diventa l'unica opzione terapeutica per offrire al paziente una riabilitazione attraverso una protesi di fissa. Ad esempio, nel caso di estese edentulie posteriori, mancheranno gli elementi pilastro su cui realizzare un ipotetico ponte, oppure ci sono casi in cui la deiscenza ossea è talmente marcata che il ponte realizzato sarebbe caratterizzato da elementi intermedi con una corona clinica di dimensione corono-apicale troppo elevata.

Questi sono solo alcuni esempi in cui il posizionamento implantare diventa un passaggio fondamentale per ottenere una protesi clinicamente adeguata. Purtroppo, nei casi di difetti ossei importanti, non è sempre possibile ricorrere all'implantologia in quanto la presenza di un adeguato volume osseo è fondamentale per consentire il posizionamento di impianti di adeguate dimensioni, assicurando il supporto ideale alla struttura protesica che poi vi sarà collocata.

Per questo motivo, nel corso dei vari anni sono state studiate varie tecniche di rigenerazione ossea che consentono di ripristinare i volumi ossei che sono stati persi.

## **2. RIGENERAZIONE OSSEA**

Come evidenziato in precedenza, la quantità e la qualità dell'osso, sono dirimenti per il successo della terapia implantare. Nei casi in cui non sia presente un adeguato volume osseo che permetta un corretto posizionamento dell'impianto, è possibile ricorrere a tecniche di rigenerative che permettono di aumentare la dimensione ossea sia verticale che orizzontale.

Gli obiettivi della terapia rigenerativa sono quelli di ottenere un adeguato volume osseo in modo tale da assicurare una terapia implantare predicibile e sicura. È importante valutare anche lo spessore osseo, fattore che determina la risposta dell'osso marginale successivamente alla fase di scopertura dell'impianto. Infatti, spessori ossei intorno ai 2 mm<sup>9</sup>, mostrano una deiscenza implantare significativamente inferiore a quella osservata con spessori inferiori.

Inoltre, anche i fattori relativi al paziente devono essere presi in esame prima di eseguire procedure rigenerative. Tra i fattori principali che possono influenzare la rigenerazione ossea sono il fumo di sigaretta ed il diabete. Questi due fattori influenzano in maniera negativa la guarigione dei tessuti molli e sono quindi associati ad un numero maggiore di complicanze nelle tecniche rigenerative. Tuttavia, non costituiscono controindicazioni assolute alle tecniche di rigenerazione ossea, ma devono essere attentamente valutati insieme alle condizioni generali del paziente<sup>10</sup>.

### ***2.1 Materiali usati nella rigenerazione ossea***

Prima descrivere le varie tecniche rigenerative è opportuno approfondire gli aspetti legati alla rigenerazione ossea che riguardano i materiali impiegati nelle diverse tecniche. La maggior parte delle tecniche rigenerative prevede l'utilizzo di innesti d'osso o di biomateriali.

Gli innesti hanno il compito di promuovere la rigenerazione ossea, stimolando i processi di apposizione ossea e di offrire un'impalcatura tridimensionalmente stabile che funga da supporto per le cellule coinvolte nelle varie fasi rigenerative.

L'innesto ideale dovrebbe essere:

- Biocompatibile: non è in grado di scatenare una risposta immunitaria e non ha effetti nocivi per l'organismo.
- Possedere proprietà meccaniche adeguate che ne assicurino la stabilità.
- Riassorbibile: dovrebbe poter essere riassorbito e sostituito da osso autologo nel corso del tempo.
- Bioattivo: dovrebbe essere in grado di indurre e promuovere la rigenerazione ossea.

La bioattività di un materiale consiste appunto nel promuovere i processi rigenerativi. La rigenerazione ossea e la sua promozione coinvolgono i seguenti 3 meccanismi:

- Osteogenesi: cioè la capacità di neogenesi ossea. Questa avviene grazie alla presenza di cellule presenti all'interno dell'innesto (osteoblasti, cellule midollari e cellule pluripotenti) che sopravvivono nel sito di impianto per circa 4 giorni e che danno il via, differenziandosi, alla neogenesi ossea.
- Osteoinduzione: è la capacità di un innesto di indurre la formazione di osso anche quando l'innesto si trova in sedi diverse da quella originale (eterotopiche). Questo avviene perché all'interno dell'innesto sono presenti proteine della matrice, come fattori di crescita e proteine morfogenetiche (BPM), che inducono il differenziamento delle cellule mesenchimali presenti nel tessuto in cellule osteoprogenitrici.
- Osteoconduzione: è la capacità dell'innesto da fungere da scaffold per guidare la formazione di nuovi vasi sanguigni e di nuove cellule che arriveranno dalle zone periferiche dell'innesto. Requisito fondamentale per l'osteoconduzione è la presenza di un reticolo tridimensionale che fungerà da scaffold e sarà progressivamente sostituito da nuovo osso.

L'osteoconduzione rappresenta la proprietà più comune tra i diversi materiali da innesto che spesso mancano delle altre due proprietà. Per questo motivo è importante porre l'attenzione sui processi che si innescano quando un innesto con sole proprietà osteoconduttive viene posizionato.

Il materiale da innesto che non ha né proprietà osteogeniche né proprietà osteoinduttive, deve la sua funzione alla capacità di fungere da scaffold tridimensionale (osteoconduzione). Il materiale, una volta innestato, interagisce con il flusso sanguigno

dell'organismo, guidando e stabilizzando la formazione del coagulo. Le piastrine coinvolte in questo processo liberano diversi mediatori chimici che andranno a legarsi alla superficie del materiale costituendo uno strato proteico superficiale. Quest'ultimo determinerà le proprietà biologiche dell'innesto determinandone il rigetto o l'integrazione. Una volta che il materiale si sarà integrato verranno promossi i processi di angiogenesi e di proliferazione cellulare, portando alla formazione di matrice osteoide che andrà incontro a mineralizzazione.

I materiali da innesto possono essere classificati in biologici (autologhi, allogenici, eterologhi) e alloplastici (biovetri, solfato di calcio, fosfato di calcio, polimeri)<sup>11</sup>.

È importante anche sottolineare come gli innesti non autologhi si dividono in riassorbibili e non riassorbibili. I primi subiscono il classico processo di fagocitosi da parte di macrofagi ed osteoclasti venendo poi sostituiti da osso autologo in tempi più o meno lunghi a seconda dell'origine dell'innesto. I secondi invece, non vengono riassorbiti ma vengono imbrigliati nella matrice ossea senza essere sostituiti.

### ***2.1.1 Materiali da innesto biologici***

Come già detto i materiali da innesto biologici si dividono in autologhi, allogenici ed eterologhi.

I materiali da innesto autologhi sono prelevati dallo stesso paziente che riceverà l'innesto e sono considerati il gold standard in quest'ambito. Essi presentano proprietà osteogeniche, osteoinduttive ed osteoconduttive ed essendo prelevati dal paziente ricevente non mostrano problemi di istocompatibilità venendo riconosciuti dal sistema immunitario del ricevente come agenti "self". A seconda della loro composizione possono essere distinti in innesti di corticale, spongiosa, cortico-spongiosi ed innesti particolati, questi ultimi ottenuti tritutando un blocco osseo oppure prelevando direttamente frammenti ossei da un sito donatore tramite l'utilizzo di bone-scraper. Per il prelievo degli altri tipi di innesto vengono di solito usati strumenti rotanti come frese o strumenti piezoelettrici per eseguire l'osteotomia associando poi l'uso di scalpelli e martelli per ottenere il distacco del frammento osseo.

Gli innesti ossei autologhi possono essere prelevati da sedi extra-orali (ad esempio la cresta iliaca), oppure da sedi intra-orali (corpo o ramo mandibolari e sinfisi mentoniera).

La quantità di innesto prelevata dalle prime è decisamente maggiore ma il loro prelievo comporta una procedura più indaginoso ed un maggiore discomfort post-operatorio per il paziente. Per questo si preferisce effettuare il prelievo da sedi intra-orali. Tuttavia, la quantità prelevabile da queste sedi spesso non è sufficiente per colmare il volume relativo ad alcuni difetti ossei, per questo nella rigenerazione ossea spesso si associano agli innesti autologhi anche altri tipi di innesto.

Gli innesti allogenici invece sono prelevati da un individuo diverso però appartenente alla stessa specie. Di solito il donatore è un soggetto deceduto e questo tipo di innesto viene prelevato entro le 24 ore dal decesso. Sono disponibili vari tipi d'innesto allogenico:

- FBA: osso congelato che conserva le proprietà osteogeniche, osteoinduttive ed osteogeniche ma che non essendo trattato espone il ricevente al rischio di contrarre patologie.
- FDBA: osso congelato liofilizzato, trattato con perossido d'idrogeno, che presenta le sole proprietà osteoconduttive.
- DFDBA: osso demineralizzato congelato liofilizzato, sottoposto allo stesso trattamento del FDBA ma con ulteriore trattamento con acido cloridrico in modo da deteriorare la componente minerale. Presenta proprietà osteoconduttive ma il trattamento con acido cloridrico potrebbe alterare le proprietà osteoinduttive dell'innesto deteriorando le proteine morfogenetiche (BMP).

L'origine dell'innesto rende obbligatorio sottoporlo ad un trattamento, comunemente con perossido d'idrogeno, che annulli la possibilità di trasmissione di malattie. Tuttavia, questi tipo di innesti presenta problematiche relative all'eventualità di causare reazioni immunologiche e all'alterazione delle proprietà meccaniche e biologiche dovute al trattamento al quale viene sottoposto.

Gli innesti eterologhi derivano da una specie diversa da quella del ricevente. Presentano vari vantaggi: sono facilmente reperibili, quindi possono essere disponibili in grandi quantità e, non dovendo essere prelevati dal paziente, riducono notevolmente in discomfort del ricevente. Questi innesti possiedono soltanto le proprietà osteoconduttive e mancano delle altre due, di conseguenza è comune il loro utilizzo in associazione all'osso autologo.

Ovviamente anche questi innesti, come i precedenti, devono essere sottoposti a trattamenti per renderli inerti dal punto di vista immunologico e le specie più comuni dalle quali provengono sono la specie bovina, equina e suina.

L'osso bovino è la tipologia di innesto eterologo più usata, viene trattato termicamente o con solventi inorganici e l'idrossiapatite che ne residua è molto simile a quella umana.

L'osso equino invece viene sottoposto ad un trattamento enzimatico che non altera le proprietà fisico-chimiche dell'innesto. Rispetto all'osso bovino presenta tempi di riassorbimento più lunghi.

L'osso suino viene trattato attraverso deantigenazione enzimatica come l'osso equino, ma tra i tipi di innesto eterologo citati, è quello che presenta i tempi di riassorbimento più lunghi.

### ***2.1.2 Materiali da innesto alloplastici***

Questo tipo di innesto è rappresentato da biomateriali sintetici sostitutivi dell'osso, i quali possono essere riassorbibili oppure no. L'origine sintetica di questi materiali li rende inerti dal punto di vista immunologico riducendo drasticamente il rischio di eventi tossici e azzerando il rischio di trasmissione di malattie.

Possedendo unicamente proprietà osteoconduttive, svolgono la funzione di scaffold tridimensionale, supportando e guidando il processo osteogenico. Con lo scopo di potenziare la rigenerazione ossea, possono essere associati agli innesti autologhi, integrando quindi le proprietà del biomateriale con quelle dell'osso autologo, garantendo in questo modo le proprietà di osteoconduzione, osteoinduzione ed osteogenesi. La natura sintetica rende questi innesti reperibili anche in grandi quantità, rendendoli un'opzione terapeutica per il trattamento di grandi difetti ossei.

Gli innesti alloplastici più diffusi sono: i biovetri, il solfato di calcio, il fosfato di calcio ed i polimeri.

- I biovetri sono materiali vetrosi biocompatibili che sono in grado di stabilire legami con il tessuto osseo. Sono costituiti da ossidi di calcio, fosforo, sodio e silice che formano granuli di vetro i quali, una volta a contatto con il sangue, determinano la formazione di uno strato di gel superficiale. Quest'ultimo è di fondamentale importanza, in quanto permetterà il processo di adsorbimento delle

proteine, le quali regoleranno e promuoveranno i processi chemiotattici e differenziativi delle cellule osteoblastiche. Le varie particelle di biovetro sono caratterizzate da una certa distanza le une dalle altre e questo permette alle varie cellule coinvolte nei processi rigenerativi di penetrare all'interno del materiale dando il via al processo riparativo. Essendo materiali scarsamente riassorbibili, permangono all'interno del tessuto osseo neoformato, senza causare reazione infiammatorie a livello locale e assicurando stabilità.

- Il solfato di calcio è un materiale molto simile all'idrossiapatite naturale che deriva dal gesso naturale. Questo tipo di biomateriale è poco costoso e caratterizzato da una facile malleabilità che lo rende facilmente manipolabile a livello clinico. Tuttavia, i tempi di riassorbimento del solfato di calcio sono molto rapidi non assicurando di conseguenza un supporto tridimensionale adeguato per lunghi periodi.
- Gli innesti costituiti da fosfato di calcio si dividono in due categorie: il fosfato tricalcico e l'idrossiapatite. Il primo, costituito da calcio e fosforo, è un materiale riassorbibile caratterizzato da una struttura porosa che favorisce la formazione di un legame tra l'innesto e gli osteoblasti. Ha proprietà osteoconduttive ed è disponibile in due diverse forme, una a riassorbimento lento ed una a riassorbimento più rapido. Quest'ultima, riassorbendosi nell'arco di 8-12 mesi, di solito viene associata a materiali a più lento riassorbimento come l'idrossiapatite.

L'idrossiapatite è il materiale più compatibile tra gli innesti alloplastici. Possiede, come altri materiali visti in precedenza, proprietà osteoconduttive grazie ad una struttura porosa tridimensionale che assicura in primo luogo un supporto meccanico alle cellule ed i vasi coinvolti nell'osteogenesi; ed in secondo luogo la porosità del materiale facilita l'attecchimento degli osteoblasti.

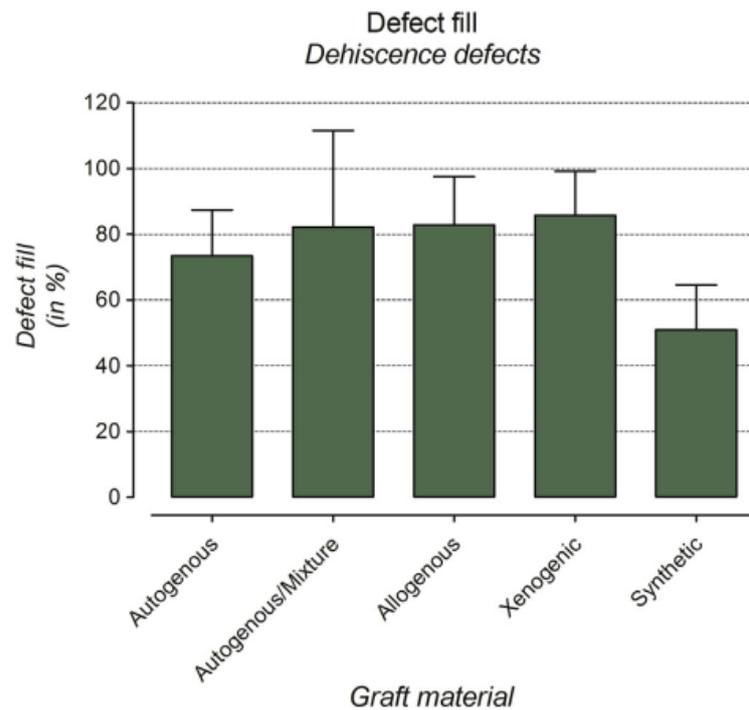
L'idrossiapatite può avere origine naturale (osso bovino o corallo), oppure può essere prodotta attraverso processi di sintesi chimici.

Per quanto riguarda l'idrossiapatite di sintesi, in commercio sono disponibili diverse formulazioni (granulare, porosa e bifasica). Inoltre, data la sua sintesi in laboratorio, offre vari vantaggi rispetto a quella naturale, cioè offre la possibilità di modificare le caratteristiche strutturali del materiale in fase preliminare adattandosi in questo modo a varie situazioni cliniche. Tuttavia, sebbene offra una grande resistenza ai carichi pressori,

si dimostra sensibile ai carichi flessori e torsionali, rendendosi non adatta alle situazioni cliniche in cui la zona dell'innesto è soggetta a questo tipo di carichi.

- Infine, tra gli alloinnesti, sono presenti prodotti a base di polimeri. Questi materiali spiccano per le proprietà biologiche, sebbene possiedano anche discrete proprietà meccaniche. In questo ambito, tra i polimeri più usati vi è l'acido polilattico-co-glicolico (PLGA) che è anche il più riassorbibile tra gli innesti alloplastici sintetici. È un materiale altamente riassorbibile che viene degradato per idrolisi producendo H<sub>2</sub>O e CO<sub>2</sub>. Il suo processo di riassorbimento non determina reazione infiammatorie e la sua azione osteoconduttiva favorisce la rigenerazione ossea. È disponibile in varie formulazioni (polvere, gel o granuli) e viene spesso associato ad altri tipi di innesti, ma trova anche altre applicazioni nell'ambito odontoiatrico come componente di fili da sutura o di membrane riassorbibili.

Da quanto appena descritto, emerge una notevole varietà di materiali da innesto con caratteristiche diverse tra loro, di conseguenza diventa importante scegliere l'innesto più adatto in relazione alle diverse situazioni cliniche. In questa scelta bisogna prendere in considerazione le proprietà del materiale (osteogenesi, osteoinduzione, osteoconduzione), i suoi tempi di riassorbimento e ovviamente la situazione clinica. Ad esempio, in caso di difetti ossei piccoli dove è richiesto un incremento osseo orizzontale gli innesti eterologhi ed i biomateriali mostrano buoni risultati clinici. Invece, nei difetti crestali più ampi che richiedono il ripristino sia delle dimensioni verticali e orizzontali, sono più indicati innesti a blocco oppure innesti particolati associati a membrane barriera. Emerge quindi l'importanza delle caratteristiche dell'innesto in relazione alle varie procedure cliniche. In un articolo pubblicato da Troeltzsch e collaboratori nel 2016 viene analizzata l'efficacia clinica di varie tipologie di innesto osso attraverso una revisione sistematica<sup>12</sup> di cui in seguito vengono riportati dei grafici (grafico 1 e grafico 2).



*Grafico 1: percentuale di riempimento del difetto associata ai vari tipi di innesto*

Per quanto riguarda gli innesti particolati, in media sono efficaci nel rigenerare circa l'80% del difetto. La percentuale varia a seconda dell'origine dell'innesto: con l'innesto particolato di origine sintetica si riesce a rigenerare in media circa il 51% del volume del difetto mentre l'innesto di origine xenogenica ha mostrato la capacità di rigenerare circa l'85.8% del volume osseo. È opportuno specificare che le performance cliniche del materiale sono notevolmente influenzate anche dalla membrana usata in associazione all'innesto, fattore fondamentale nell'outcome clinico in quanto se non usato compromette notevolmente il risultato finale.

Prendendo in considerazione invece il guadagno osseo orizzontale in termini di millimetri, le miscele di osso autologo e materiali di innesto allogeneici/xenogenici mostrano i migliori risultati permettendo di rigenerare in media 4.5 mm rispetto all'uso di materiali sintetici di qualsiasi tipo che si limitano in media a 2.2 mm in termini di guadagno osseo.

Queste differenze non si osservano invece in ambito di rigenerazione verticale dove, il volume osseo rigenerato varia, senza differenze significative, da 3.6 per le miscele di osso

autologo con materiali di innesto allogenici o xenogenici, a 3.9 mm per gli innesti di osso soltanto autologo.

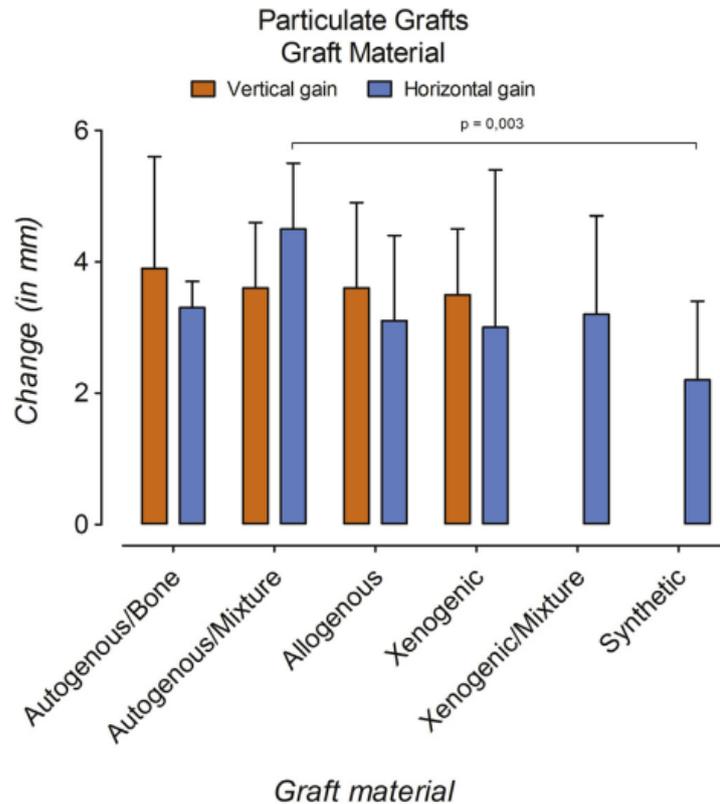


Grafico 2: incremento osseo in associazione alla tipologia di innesto particolato

Per quanto riguarda invece, il riassorbimento osseo in seguito a procedure rigenerative, la perdita ossea orizzontale, a seconda del periodo di osservazione, si attesta intorno agli 0.7 mm per l'osso particolato prelevato da sedi extraorali e gli 1.2 mm relativi a miscele di innesti autologhi e allogenici/xenogenici.

Anche relativamente alla perdita verticale, l'osso autologo presenta i migliori risultati, con una perdita di 1.1 mm relativamente a quest'ultimo contro 1.4 mm di perdita relativi agli innesti allogenici senza, in ogni caso, differenze statisticamente significative.

In confronto alla performance cliniche degli innesti particolati, gli innesti a blocco permettono di ottenere migliori risultati in termini di guadagno osseo.

Infatti, questo tipo di innesto permette guadagni in media di 9.4 mm per gli innesti prelevati da sedi extraorali e di 5.3 mm relativamente a prelievi intraorali.

Nonostante gli innesti prelevati da sedi extraorali presentino un importante guadagno nelle dimensioni verticali e orizzontali, il loro prelievo comporta un notevole discomfort post-operatorio per il paziente e, come evidenziato nell'articolo precedentemente citato, le tecniche rigenerative permettono di raggiungere un adeguato volume osseo rigenerato tramite gli innesti prelevati da sedi intraorali e gli innesti particolati di vario tipo.

### **2.1.3 Membrane**

Come già spiegato nel paragrafo precedente, l'efficacia degli innesti particolati diminuisce notevolmente se non associati all'uso di membrane barriera.

Le membrane usate nelle varie tecniche rigenerative devono soddisfare dei requisiti fondamentali affinché possano svolgere la funzione per la quale sono state progettate. Nello specifico, la funzione principale delle membrane in chirurgia rigenerativa, è quella di separare la zona del difetto dove deve avvenire la rigenerazione, dai tessuti molli circostanti.

In relazione a questo è opportuno introdurre il concetto di occlusione cellulare, cioè la proprietà della membrana di isolare la zona del difetto da istotipi cellulari che potrebbero ostacolare l'osteogenesi, in particolare cellule epiteliali e fibroblastiche. Altre caratteristiche peculiari delle membrane sono la biocompatibilità, l'integrazione con i tessuti circostanti, la gestibilità clinica e la possibilità di creare e mantenere spazio grazie a proprietà fisiche adeguate<sup>13</sup>.

Attualmente le membrane barriera disponibili vengono suddivise in due gruppi principali: membrane di tipo non riassorbibile e membrane riassorbibili. Le prime, essendo non riassorbibili, resistono al processo di degradazione enzimatica caratteristico dell'organismo ospite, inoltre, essendo biologicamente inerti, non provocano alcun tipo di reazione immunitaria. Tuttavia, non essendo riassorbibili, queste membrane prevedono un secondo intervento chirurgico al fine di rimuoverle e presentano anche un tasso di complicanze postoperatorie non indifferente, principalmente riguardante l'esposizione precoce della membrana.

Per questi inconvenienti, è entrato nella pratica clinica l'uso delle membrane riassorbibili, le quali subiscono processi di degradazione e riassorbimento che devono interferire il meno possibile con la fisiologia dell'ambiente tissutale circostante.

Nell'ambito delle membrane riassorbibili possono essere distinte membrane naturali, realizzate ad esempio in collagene, e membrane sintetiche realizzate attraverso l'uso di polimeri come l'acido polilattico (PLA), l'acido poliglicolico (PGA) oppure associazioni di quest'ultimi come l'acido polilattico-co-glicolico (PLGA). Il processo di degradazione che subiscono le membrane riassorbibili a contatto con i tessuti dell'ospite, avviene attraverso idrolisi enzimatica. Questo processo è influenzato da variabili come il pH, la temperatura o ad esempio la composizione della membrana stessa, influenzando di conseguenza anche il tempo entro il quale avviene il riassorbimento.

Tra le membrane non riassorbibili, uno dei primi materiali ad essere impiegati, è stato il politetrafluoroetilene espanso (e-PTFE). Il PTFE è un polimero biologicamente inerte che non subisce processi degradativi.

Le membrane in e-PTFE sono caratterizzate da una buona flessibilità e da una elevata capacità di mantenere lo spazio al di sotto della membrana. Presentano uno strato esterno poroso che ne permette l'integrazione tissutale ed uno strato interno che ostacola la migrazione delle cellule epiteliali e connettivali, favorendo invece l'adesione degli osteoblasti. Tuttavia, queste membrane presentano un tasso di complicazioni come l'esposizione alla membrana e conseguente infezione batterica elevati, quindi è stato sviluppato il politetrafluoroetilene ad alta densità (d-PTFE). Le membrane a base di d-PTFE presentano una minore probabilità di infezione batterica proteggendo in questo modo il materiale di innesto sottostante. Al fine di aumentare le proprietà meccaniche della membrana in PTFE, è stata aggiunta una struttura in titanio tra i due strati di PTFE formando in questo modo delle membrane in PTFE rinforzate in titanio.

Tra le principali membrane non riassorbibili, sono presenti inoltre, membrane costituite interamente da titanio. Le membrane in titanio sono caratterizzate da una struttura porosa che assicura un adeguato apporto vascolare e da eccellenti proprietà meccaniche: elevata rigidità, bassa densità, elevata resistenza alle temperature e alla corrosione. Il titanio che costituisce queste membrane è in genere titanio medico costituito dalla lega Ti6Al4V che presenta un'ottima biocompatibilità<sup>14</sup> in quanto è biologicamente inerte ed eventuali molecole prodotte dalla corrosione di questo materiale non interagiscono con i processi fisiologici dei tessuti circostanti. Inoltre, la microstruttura superficiale delle griglie in titanio è favorevole all'adesione e alla proliferazione degli osteoblasti. Il tasso di esposizione delle membrane in titanio è inferiore a quello delle membrane in PTFE ed in

caso di esposizione, non è necessario rimuovere immediatamente la griglia perché la sua struttura porosa consente un corretto apporto vascolare ai tessuti con uno scarso rischio di superinfezione<sup>15</sup>.

Negli ultimi anni, nell'ambito odontoiatrico, sono state introdotte delle membrane in titanio customizzate note come Ti-mesh prodotte attraverso la tecnologia CAD-CAM<sup>16</sup>. Le Ti-mesh sono quindi griglie in titanio che vengono individualizzate sulla base delle caratteristiche di un difetto osseo acquisite tramite tecniche di imaging. Una volta ricreato il modello relativo al difetto, attraverso tecnologia CAD-CAM la griglia viene progettata e successivamente prodotta tramite sinterizzazione. In questo modo, la griglia sarà caratterizzata da un'estrema precisione, semplificandone così l'utilizzo intraoperatorio. Nonostante i numerosi vantaggi delle membrane non assorbibili, un secondo intervento per effettuare la rimozione chirurgica è inevitabile e, indipendentemente dal materiale da cui sono costituite, permane un rischio di esposizione della membrana non indifferente. Per queste ragioni è stato introdotto l'uso di membrane riassorbibili che, come descritto in precedenza, possono essere di origine naturale o sintetica.

Le membrane polimeriche naturali più usate sono le membrane di collagene (CM), che hanno vantaggi come il basso costo, la non necessitano di un secondo intervento per la rimozione e comportano un minor rischio di complicanze.

Queste membrane sono formate da due strati: uno strato denso esterno che ha un effetto di esclusione cellulare; e uno strato lasso più interno che si posiziona dalla parte del difetto. Lo strato lasso è caratterizzato da una più elevata porosità e svolge un ruolo nella stabilizzazione del coagulo oltre a promuovere l'adesione degli osteoblasti alle membrane.

Le membrane in collagene vengono poi divise in due sottogruppi in base al tipo di legame presente tra le fibrille di collagene che le costituiscono. Le membrane di collagene tradizionali sono caratterizzate da fibrille collagene senza legami trasversali "non cross-linked", sono spesso instabili e possono collassare deformarsi in seguito al carico esercitato dai tessuti circostanti, con conseguente compromissione della rigenerazione del tessuto osseo. Inoltre, presentano tempi di riassorbimento piuttosto rapidi.

In risposta a questi inconvenienti, sono state sviluppate delle membrane con fibre collagene caratterizzate da legami trasversali "cross-linked", definite anche membrane di collagene reticolato (CCM). Queste, inoltre sono caratterizzate da performance cliniche

differenti in base all'orientamento della fibrilla, allo spessore e alla dimensione dei pori. Queste modifiche permettono di prolungare i tempi di riassorbimento della membrana che sono proporzionali al grado di legame trasversale della membrana.

Per quanto riguarda le membrane costituite da polimeri artificiali (PGA, PLA, PLGA), condividono svantaggi simili con le membrane in collagene, come la bassa stabilità e la mancanza di rigidità. Inoltre, le membrane sintetiche possono indurre risposte infiammatorie significative durante la degradazione, influenzando negativamente la rigenerazione ossea.

La tipologia di membrana associata all'innesto ha effetto nel risultato finale della procedura rigenerativa.

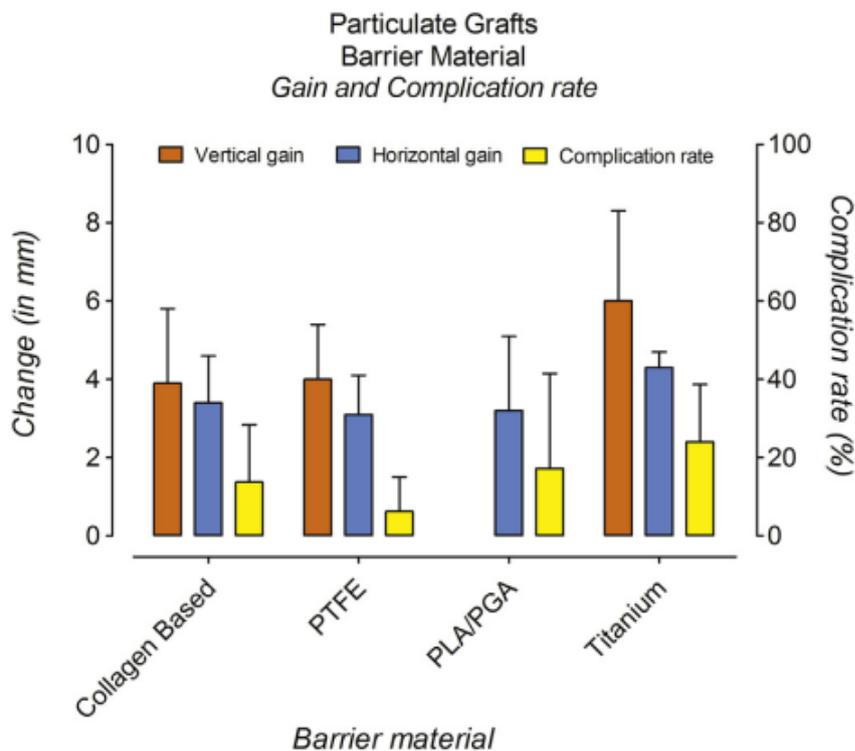


Grafico 3: Performance cliniche di diversi tipi di membrana

Come evidenziato nel grafico 3 riportato dall'articolo di Troeltzsch e collaboratori citato nella bibliografia, ogni tipologia barriera, in base alle proprie caratteristiche, è associata ad un diverso risultato clinico in termini di rigenerazione ossea e relative complicanze.

In termini di rigenerazione ossea, le membrane in titanio in virtù delle spiccate proprietà meccaniche, sono associate maggiori volumi ossei rigenerati, sia in senso verticale che orizzontale. Tuttavia, sono anche associate ad un tasso di complicanze più elevato mentre

membrane di altre tipologie, sia riassorbibili che no, esibiscono un tasso di complicanze minori sebbene anche i volumi ossei rigenerati siano inferiori.

Da questo emerge come non sia presente una membrana migliore delle altre in assoluto e la scelta del tipo di innesto e della relativa membrana, deve essere basata sulle caratteristiche cliniche del singolo paziente.

#### ***2.1.4 Derivati piastrinici***

Nella terapia rigenerativa, in odontoiatria si è diffuso l'uso di scaffold tridimensionali derivati dal sangue periferico del paziente, al fine di promuovere i processi biologici che avvengono durante la rigenerazione ossea. Il concetto che ha portato all'introduzione di concentrati di piastrine si basava sul fatto che le piastrine concentrate ed i fattori di crescita autologhi potevano essere raccolti sottoforma di matrici che potevano quindi essere utilizzate in un sito chirurgico al fine di promuovere la guarigione locale<sup>17</sup>.

I primi scaffold ad essere stati sviluppati sono i PRP "platelet rich plasma" o plasma ricco di piastrine, che venivano ottenuti con l'uso di anticoagulanti come la trombina bovina.

Il PRP è composto da oltre il 95% di piastrine che contengono fattori di crescita essenziali nelle fasi iniziali della guarigione delle ferite, e fattori coinvolti nel miglioramento dell'adesione, della proliferazione e della migrazione cellulare di vari tipi di cellule.

Nonostante ciò, il loro utilizzo è limitato da diversi fattori. Infatti, la loro preparazione richiede l'uso aggiuntivo di trombina bovina o  $\text{CaCl}_2$  ed il preparato deve essere centrifugato in due fasi separate per aumentare la concentrazione delle piastrine evitando che i leucociti vengano inglobati nel preparato. Inoltre, la natura liquida del PRP complica anche la sua manipolazione ed implica l'obbligo di utilizzare questo materiale in combinazioni con altri, riducendone la potenziale applicazione a livello clinico. Infine, il rilascio di fattori di crescita da parte del PRP avviene per un breve periodo di tempo, implicando quindi una scarsa disponibilità di questi nel lungo periodo.

Tutte queste limitazioni hanno portato allo sviluppo di un concentrato piastrinico di seconda generazione denominato PRF "platelet rich fibrin" o plasma ricco di fibrina, come formulazione migliorata del PRP. Quest'ultimo si ottiene tramite centrifugazione senza l'uso di anticoagulanti, risultando quindi completamente autologo.

Il PRF costituisce quindi uno scaffold contenente piastrine e leucociti insieme ad una varietà di fattori di crescita e citochine come il TGF- $\beta$ 1 “transforming growth factor-beta1”, il PDGF “platelet-derived growth factor”, il VEGF “vascular endothelial growth factor” e le interleuchine IL-1 $\beta$ , IL-4 e IL-6.

Inoltre, la fibrina che si forma durante le fasi finali della cascata della coagulazione, combinata con le citochine secrete dalle piastrine presenti, rende il PRF altamente biocompatibile e la rete di fibrina funge anche da serbatoio di fattori di crescita tissutale. Questi, agiscono promuovendo la proliferazione e la differenziazione di osteoblasti, cellule endoteliali, condrociti e di fibroblasti.

I vantaggi del PRF rispetto al PRP sono diversi. Non richiedendo l’uso di anticoagulanti, la sua preparazione risulta essere più semplice ed il costo della stessa inferiore. Inoltre, a causa della sua struttura fibrosa, il PRF contiene un numero maggiore di citochine e fattori di crescita e l’impalcatura tridimensionale di fibrina funge da supporto per la migrazione cellulare. Sempre a causa della presenza di fibrina, il PRF si rimodella mimando un classico coagulo di sangue e questo comporta anche una dissoluzione dello scaffold nei tessuti più lenta rispetto al PRP. Di conseguenza le piastrine e le citochine permangono per più tempo a livello locale e vengono rilasciate gradualmente nel tempo. In particolare, il PRF consente un lento rilascio continuo di fattori di crescita e citochine per un periodo di 10 giorni, in contrasto con il PRP che ha dimostrato di rilasciare la maggior parte dei fattori di crescita entro il primo giorno. Pertanto, le cellule coinvolte nei processi di guarigione e rigenerativi, tramite il PRF vengono esposte a fibrina e fattori di crescita durante l’intero ciclo di crescita.

Per quanto riguarda la loro produzione, una volta raccolto il sangue, in assenza di anticoagulanti, i campioni devono essere centrifugati immediatamente per evitare l’attivazione della cascata della coagulazione. Grazie alla centrifugazione, il fibrinogeno viene concentrato nella parte superiore della provetta, mentre la trombina autologa presente nel campione lo trasforma in una rete di fibrina formando un coagulo ricco di piastrina. Successivamente il coagulo può essere rimosso e posizionato in una scatola metallica in modo da ottenere una membrana. Quest’ultima poi può essere tagliata e conformata a seconda delle esigenze cliniche.

Tuttavia, sebbene le citochine leucocitarie e piastriniche svolgano un ruolo importante nella capacità di guarigione, è stato ipotizzato che la vera responsabile dell’impatto

terapeutico del PRF sia la matrice in fibrina tramite la sua funzione di supporto. L'impalcatura tridimensionale di fibrina è quindi responsabile delle proprietà angiogeniche del PRF che dipendono anche dalla presenza di fattori di crescita e citochine incorporate nella matrice stessa. Anche i prodotti derivati dalla degradazione della fibrina hanno un importante ruolo nei processi rigenerativi, stimolando direttamente la migrazione dei neutrofilo e l'angiogenesi.

Questo comporta anche un controllo di eventuali infezioni locali. Infatti, i neutrofilo intrappolati all'interno del coagulo di fibrina, attraverso l'azione battericida, prevengono la contaminazione batterica all'interno del sito chirurgico.

Infine, il PRF contiene anche macrofagi che sono coinvolti nel processo di osteogenesi regolando la fase di transizione tra fase infiammatoria e di riparazione tissutale durante l'osteogenesi.

Più recentemente è stato introdotto il concentrato piastrinico CGF "concentrated growth factor". Quest'ultimo è prodotto in maniera simile a quella utilizzata per produrre il PRF, ma con delle diverse velocità di centrifugazione. Il CGF contiene vari fattori di crescita come quelli contenuti negli altri derivati piastrinici (VEGF, PDGF, IGF-I and TGF-  $\beta$ 1) ma, rispetto al PRF, la matrice di fibrina del CGF è più densa e ricca dei medesimi fattori di crescita.

In conclusione, dato che PRF e CGF richiedono solo sangue autologo centrifugato e sono di conseguenza caratterizzati da un'elevata biocompatibilità immunologica, sono i derivati piastrinici più utilizzati. In particolare, il PRF è principalmente utilizzato per il trattamento dei tessuti molli come la copertura delle recessioni gengivali e i difetti di forcazione ed è utilizzato anche per la rigenerazione dei difetti infraossei.

Invece, data la maggior densità della matrice di fibrina, il CGF è utilizzato in chirurgia orale soprattutto per la rigenerazione dei tessuti duri. Infatti, è stato dimostrato che possiede la capacità di accelerare la formazione di nuovo tessuto osseo e può essere utilizzato in associazione a innesti particolari autologhi o biomateriali<sup>18</sup>.

## ***2.2 Tecniche di rigenerazione ossea***

I materiali descritti nei paragrafi precedenti vengono usati nel campo odontoiatrico nell'ambito di diverse procedure rigenerative. Al fine di ripristinare volumi ossei mancanti, in odontoiatria sono presenti diverse tecniche che permettono di rigenerare volumi ossei sia orizzontalmente che verticalmente. Ad oggi, le tecniche più studiate sono le seguenti<sup>19,4</sup>:

- Innesti ossei di apposizione
- Innesti ossei di interposizione
- Rialzo di seno mascellare
- Distrazione osteogenica
- Split crest
- Innesti ossei rivascolarizzati
- GBR (guided bone regeneration)

### ***2.2.1 Innesti ossei di apposizione***

Gli innesti ossei di apposizione rappresentano una delle tecniche più documentate nell'ambito della rigenerazione ossea usata per ottenere sia un incremento verticale che orizzontale della cresta residua.

Questa tecnica si basa principalmente sull'utilizzo di blocchi di osso autologo che vengono prelevati da siti intra- o extraorali, i quali poi vengono posizionati in corrispondenza della regione del difetto. In realtà l'innesto può avere anche origine omologa o eterologa ma l'osso autologo rappresenta il gold standard in questo ambito. Il suo utilizzo, tuttavia, si associa alla morbilità relativa alla procedura di prelievo stesso, in particolare nel caso di innesti prelevati da siti extraorali.

Una volta prelevato l'innesto, è fondamentale adattarlo all'anatomia del difetto in modo che questo combaci con la regione da rigenerare. L'innesto poi deve essere anche fissato con delle viti da osteosintesi in modo tale da assicurare la massima stabilità ed il massimo adattamento dello stesso. Questi requisiti sono fondamentali affinché tra il difetto ed il blocco osseo siano assenti spazi vuoti, i quali sarebbero invasi da cellule indesiderate

come quelle epiteliali e connettivali, comportando quindi la formazione di tessuto molle anziché osseo.

Al fine di ostacolare la migrazione di questi istotipi cellulari, all'innesto osseo può essere associato l'uso di una membrana barriera che verrà posizionata al di sopra del blocco osseo.

Una volta posizionato l'innesto i lembi vanno suturati con lo scopo di ottenere una chiusura della ferita per prima intenzione e priva di tensione, aspetto cruciale per l'esito della procedura rigenerativa.

### ***2.2.2 Innesti ossei di interposizione***

La ricostruzione ossea mediante questa tecnica è usata raramente e si basa sull'uso di innesti a blocco ma, a differenza della tecnica descritta in precedenza, questi vengono posizionati tra due segmenti ossei.

La tecnica operativa consiste nell'esecuzione di un'osteotomia parziale o totale intorno all'area del difetto in modo tale da mobilizzare il segmento osseo contenente il difetto. Una volta mobilizzato, il segmento osseo verrà posizionato nella posizione prestabilita e l'area di vuoto che residua in corrispondenza della zona dell'osteotomia verrà colmata con dei blocchi ossei. Quest'ultimi riceveranno apporto sanguigno sia dalla porzione di osso apicale all'innesto e dalla porzione d'osso mobilizzato, aumentando le possibilità che la rigenerazione ossea abbia un esito positivo minimizzando i rischi di esposizione e riassorbimento.

In questo caso però la procedura chirurgica è diversa da quella usata negli innesti ossei di apposizione, in quanto prevede un'incisione vestibolare anziché al centro cresta, scollando solo da questo lato il lembo al fine di mantenere la vascolarizzazione del segmento osseo che viene mobilizzato.

Una volta posizionati i blocchi di osso è fondamentale fissare tutti vari frammenti ossei tra loro con delle viti di fissaggio al fine di garantire la stabilità dell'innesto.

### ***2.2.3 Elevazione del seno mascellare***

Nelle aree edentule nel mascellare posteriore, l'inserimento implantare può essere difficile in seguito alla mancanza di un'adeguata dimensione dell'osso in senso verticale dovuta principalmente al riassorbimento dell'osso alveolare causato dalla mancanza degli elementi dentali e dalla pneumatizzazione del seno mascellare.

Al fine di rigenerare il volume osseo necessario in questa zona sono disponibili varie tecniche, tra cui la procedura del rialzo di seno mascellare. Questa procedura può essere eseguita principalmente mediante due metodiche: tramite approccio crestale o tramite approccio laterale.

- Rialzo di seno con approccio crestale

Questa variante della tecnica si associa spesso all'inserimento contestuale di impianti.

Il rialzo di seno tramite approccio crestale prevede l'allestimento di un lembo a tutto spessore incidendo in corrispondenza del centro della cresta. Successivamente si procede con la preparazione del sito implantare avendo cura di fermarsi con l'ultima fresa da preparazione a circa 1 mm dal pavimento del seno.

Successivamente la parete del pavimento del seno viene fratturata tramite l'utilizzo di appositi strumenti, quali specifici osteotomi oppure strumenti piezoelettrici. Una volta fratturata la parete si può procedere al suo scollamento e alla sua elevazione. La massima elevazione che consente la tecnica è di circa 4 mm in quanto superando questo limite si potrebbe correre il rischio di perforare la membrana. Una volta elevata la membrana, a seconda del caso è possibile inserire o meno un innesto osseo, e contestualmente poi inserire l'impianto e procedere alla sutura dei lembi.

- Rialzo di seno con approccio laterale

Questa variante prevede sempre l'allestimento di un lembo a tutto spessore che verrà scollato vestibolarmente al fine di esporre la parete laterale del seno mascellare.

Una volta esposta la parete, si realizza un'osteotomia tramite strumenti rotanti o piezoelettrici al fine di creare una finestra ossea di forma circolare.

La botola ossea creata viene poi rimossa, visualizzando così la membrana di Schneider procedendo di conseguenza al suo scollamento. In questo caso non è presente un limite di elevazione e una volta completato questo passaggio, lo spazio vuoto appena creato viene riempito tramite un materiale da innesto che può essere di varia natura.

A questa procedura è generalmente associato l'uso di membrane riassorbibili posizionate al di sopra dell'area dov'è stata creata la botola.

Inoltre, se è presente stabilità primaria degli impianti, può essere effettuato l'inserimento implantare contestualmente alla procedura di rialzo, mentre se questa fosse assente, è consigliabile attendere dai 6 ai 9 mesi.

#### ***2.2.4 Distrazione osteogenica***

Questa tecnica deriva dall'ortopedia ed ha lo scopo di ottenere incrementi ossei volumetrici senza l'utilizzo di materiali da innesto. Tramite questa procedura è possibile ottenere principalmente incrementi ossei verticali e non orizzontali.

Il principio su cui si basa è l'esecuzione di osteotomie segmentarie ottenendo due segmenti ossei, i quali vengono allontanati reciprocamente tramite dei distrattori ossei. L'allontanamento tra i due segmenti deve essere di piccole entità (0.5-1 mm al giorno) e questo comporterà la formazione spontanea di nuovo osso.

Una volta raggiunto l'incremento necessario, il distrattore va lasciato in sede per almeno 4 mesi e per procedere poi alla riabilitazione implantare.

Questa tecnica presenta il vantaggio di non usare innesti ossei, evitando al paziente le complicanze relative ad un eventuale prelievo di osso autologo. Tuttavia, rimane una tecnica poco usata e documentata vista la sua difficoltà di esecuzione e l'utilizzo del distrattore può causare diverse complicanze come la frattura di aree atrofiche.

#### ***2.2.5 Split crest***

La split crest è una tecnica usata per aumentare lo spessore osseo di creste sottili, ne consegue che gli incrementi ottenuti mediante quest'ultima siano principalmente orizzontali.

La procedura chirurgica prevede l'esecuzione di osteotomie mediante l'utilizzo di strumenti rotanti, manuali o piezoelettrici. Le osteotomie vengono praticate dopo aver elevato un lembo a tutto spessore in cresta, proseguendo a spessore parziale sui versanti laterali al fine di preservare la vascolarizzazione delle corticali. Si procede quindi alla creazione di un tracciato osteotomico longitudinale, inducendo poi una frattura definita "a legno verde" che separerà la corticale vestibolare da quella palatale o linguale.

Una volta creata la frattura si esegue l'allargamento della stessa tramite scalpelli in modo da aumentare il diametro orizzontale della cresta. In genere la split crest è associata all'inserimento contestuale di impianti e questi possono anche fungere da "espansori" della cresta durante il loro inserimento.

Il vuoto che residua tra le due corticali può essere lasciato guarire per seconda intenzione oppure essere riempito tramite materiali da innesto e uno dei vantaggi della tecnica emerge proprio in questa fase: l'esposizione della midollare ossea, conseguente alla separazione delle due corticali, assicura un ottimo apporto vascolare stimolando i processi di guarigione. Se la presenza della midollare rappresenta un vantaggio della tecnica, la sua assenza ne pregiudica l'esecuzione, in quanto in creste sottili che sono costituite soltanto dall'unione delle due corticali e vi è la mancanza della midollare, la split crest non può essere eseguita. Inoltre, l'espansione della cresta ottenuta sarà massima a livello coronale e minima a livello apicale, comportando così un cambiamento morfologico della cresta stessa.

In conclusione, la split crest rappresenta una valida scelta terapeutica per quanto riguarda le creste sottili, tuttavia l'espansione ottenibile è limitata dal rischio di fratture che possono crearsi a causa della procedura stessa. Proprio a causa del rischio di fratture, è preferibile usare questa tecnica con un osso di tipo III o IV secondo la classificazione di Lekholm e Zarb, più frequentemente presente a livello mascellare.

### ***2.2.6 Innesti ossei rivascolarizzati***

Una tecnica che invece assicura un aumento contemporaneo sia delle dimensioni verticali che orizzontali delle regioni atrofiche, è quella degli innesti ossei rivascolarizzati.

Questa tecnica prevede il prelievo di un segmento osseo da siti extraorali con il relativo peduncolo vascolare, il quale viene poi anastomizzato a dei vasi sanguigni della regione del collo.

In questo modo l'innesto mantiene la sua vitalità e non avrà bisogno di andare incontro ai processi di rivascolarizzazione tipici degli innesti visti nei paragrafi precedenti. Quest'aspetto rappresenta il principale vantaggio della tecnica che, come facilmente intuibile, presenta diversi lati negativi che la rendono scarsamente utilizzata.

Infatti, gli elevati costi biologici e la complessità della procedura, soprattutto a fronte di altre tecniche rigenerative che presentano meno complicanze biologiche, rendono gli innesti ossei rivascolarizzati confinati solamente a casi di gravi difetti ossei derivati da resezioni di neoplasie o grossi traumi.

### ***2.2.7 GBR “Guided Bone Regeneration”***

L'ultima tecnica rigenerativa trattata in questo capitolo è la GBR, ovvero la rigenerazione ossea guidata. Il principio su cui si basa è l'uso di membrane barriera, riassorbibili o no, al fine di isolare l'area del difetto dai tessuti molli circostanti, permettendo così l'instaurarsi dei vari processi rigenerativi.

La rigenerazione ossea in questa tecnica teoricamente potrebbe essere ottenuta tramite la sola applicazione della barriera, soprattutto nei difetti ossei a più pareti caratterizzati da un alto potenziale rigenerativo. Tuttavia, nella maggior parte dei casi si preferisce associare all'intervento l'utilizzo di un materiale da innesto coperto dalla membrana e lasciare guarire la zona. Il periodo di guarigione è determinato principalmente dall'estensione del difetto e dalle caratteristiche dei materiali utilizzati. Contestualmente all'intervento può essere associato anche il posizionamento implantare, ma solo nel caso di piccoli difetti e dove vi sia stabilità primaria implantare.

Come spiegato in precedenza, elemento imprescindibile della GBR sono le membrane. Il rationale biologico dell'uso di membrane barriera è quello di escludere meccanicamente cellule epiteliali e fibroblasti provenienti dai tessuti connettivi circostanti, consentendo quindi solo alle cellule con potenziale osteogenico derivate dalle pareti ossee di colmare il difetto. La membrana barriera crea quindi uno spazio protetto essenziale per la stabilizzazione del coagulo, a cui segue la colonizzazione da parte delle cellule

osteogeniche che daranno origine ai processi osteogenici<sup>20</sup>. A questo scopo, le membrane usate devono presentare le stesse caratteristiche viste in precedenza:

- Biocompatibilità
- Proprietà fisiche adeguate
- Integrazione con i tessuti dell'ospite
- Occlusione cellulare
- Mantenimento dello spazio
- Gestibilità clinica

Per quanto riguarda la tipologia di membrana, sia le membrane non riassorbibili che quelle riassorbibili possono essere utilizzate, tenendo in considerazione le loro caratteristiche in relazione allo specifico caso clinico.

La predicibilità ed il successo della GBR dipendono da 4 punti chiave che vengono identificati con l'acronimo "PASS principles"<sup>21</sup> citati in articolo del 2006 pubblicato da Wang e collaboratori, di cui in seguito viene riportata un'immagine (Figura 4).

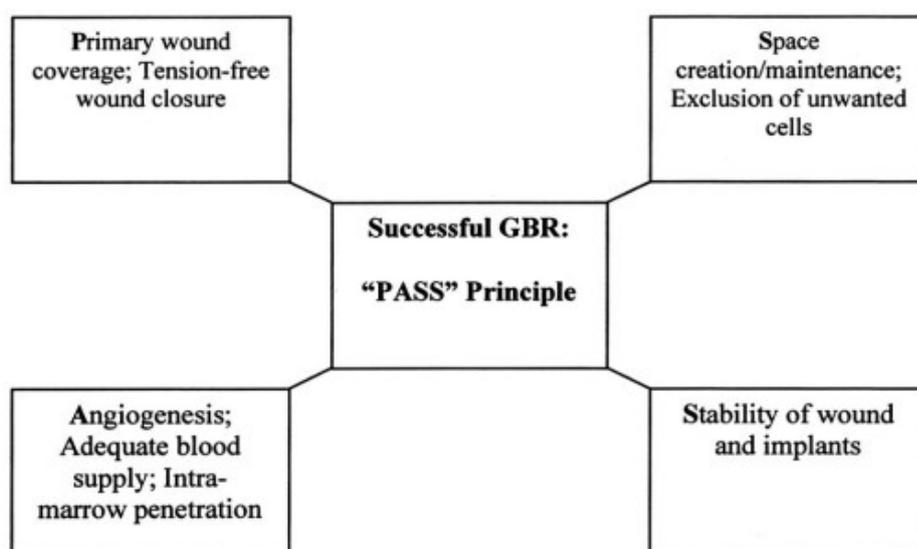


Figura 1: "PASS principles"

Come evidenziato nell'immagine sopra riportata (Figura 4), i principi che influenzano l'esito di una GBR sono i seguenti: chiusura per prima intenzione, angiogenesi, creazione e mantenimento dello spazio e stabilità.

- Chiusura per prima intenzione:

Nella guarigione per prima intenzione, i bordi dei lembi vengono giustapposti ed è un principio chirurgico fondamentale in ambito di GBR. Infatti, permette di creare un ambiente protetto dall'invasione batterica o da perturbazioni di tipo meccanico che ostacolerebbero i processi rigenerativi.

Oltre alla chiusura per prima intenzione, è importante il concetto di "tension free": è necessario che a livello dei bordi dei lembi non vi sia tensione, ovvero bisogna ricercare la chiusura passiva dei lembi della ferita. L'assenza di tensione a livello della linea di sutura consente alla ferita di guarire con meno riepitelizzazione, meno contrazione della ferita stessa e meno rimodellamento generale dei tessuti e del collagene.

La chiusura per prima intenzione, non solo è importante per un miglior decorso post-operatorio, ma anche per una maggiore riduzione delle complicanze che comporterebbero una riduzione della formazione ossea contrastando i processi osteogenici. Inoltre, i siti dove si verifica un'esposizione, tendono a mostrare un riassorbimento più rapido del nuovo volume osseo. Infatti, tra i fattori che impediscono la guarigione delle ferite in un individuo sano vi sono materiali estranei, tessuto necrotico, afflusso di sangue compromesso e tensione della ferita, i quali possono essere ridotti tramite una chiusura appunto per prima intenzione. Al fine di ottenere un'area priva di tensione, il corretto design del lembo è fondamentale e sono state proposte varie tecniche di incisione e design dei lembi, come ad esempio lembi rotazionali oppure lembi di scorrimento oppure ancora lembi palatali di avanzamento, e la scelta tra questi deve essere ponderata in base alle esigenze del singolo caso clinico.

- Angiogenesi:

In qualsiasi processo rigenerativo vi è la necessità di un adeguato apporto di sangue e di un'opportuna angiogenesi.

Uno dei ruoli delle membrane e dei materiali usati nella GBR è quello di creare spazio e fornire un adeguato supporto al coagulo di sangue che si formerà

inizialmente. Quest'ultimo si formerà nelle prime 24 ore nello spazio creato dalle membrane e dal materiale usato per l'innesto osseo. Successivamente, il coagulo di sangue viene rimosso da neutrofili e macrofagi che innescano la formazione del tessuto di granulazione. Questo tessuto è ricco di vasi sanguigni, e sono proprio questi vasi che sono fondamentali per l'osteogenesi, permettendo la formazione degli osteoidi e la successiva mineralizzazione del tessuto.

Al fine di stimolare la formazione di nuovi vasi sanguigni, possono essere create delle perforazioni nella la corticale ossea del difetto tramite un processo definito decorticazione.

La decorticazione permette agli spazi midollari di comunicare con l'area del difetto, migliorandone la rivascolarizzazione. Di conseguenza, anche la concentrazione di diversi fattori di crescita, come il fattore di crescita derivato dalle piastrine e le proteine morfogenetiche dell'osso, sarà aumentato, migliorando l'effetto della rigenerazione.

Un altro vantaggio dell'aumentato apporto di sangue in seguito alla decorticazione è l'aumentata concentrazione delle cellule osteogeniche. Queste cellule derivano principalmente da 3 fonti: il periostio, l'endostio e le cellule mesenchimali pluripotenti presenti nel circolo ematico. Il midollo osseo costituisce un'importante riserva di queste cellule che tramite le perforazioni della corticale potranno raggiungere più facilmente il sito d'interesse, differenziandosi in osteoblasti e osteoclasti.

Infine, dal punto di vista meccanico, le perforazioni forniscono un sito d'incastro meccanico con il materiale innestato, aumentandone la stabilità

- Creazione e mantenimento dello spazio:

Un altro requisito fondamentale per la rigenerazione ossea è la presenza di uno spazio adeguato al fine di garantire la proliferazione delle cellule coinvolte nell'osteogenesi escludendo le cellule epiteliali e del tessuto connettivo indesiderate.

Le cellule osteoblastiche migrano lentamente ed escludendo gli altri tipi cellulari, si consente loro di colonizzare il sito da rigenerare con una conseguente maggiore formazione ossea.

Le proprietà fisiche della membrana sono cruciali proprio per il mantenimento dello spazio creato, visto che un collasso della stessa dovuto alla pressione dei tessuti circostanti, è associato a un minor volume rigenerato.

In relazione a questo, le membrane rinforzate consentono un maggior mantenimento dello spazio prevenendo il collasso della struttura su sé stessa.

Quando sono richieste rigenerazioni voluminose, la creazione di spazio con una membrana barriera è fondamentale. Di conseguenza, le proprietà fisiche e strutturali della membrana dovranno essere correlate all'estensione del difetto.

In questo ambito, anche il materiale da innesto utilizzato ha un ruolo importante, attraverso la proprietà di fungere da scaffold tridimensionale. Quest'ultimo non solo guiderà i processi osteogenici, ma offrirà supporto meccanico alla membrana posizionata sopra l'innesto stesso, opponendosi al suo collasso.

- **Stabilità:**

Oltre ad escludere le cellule indesiderate, la membrana ha anche la funzione di stabilizzare il coagulo di sangue. L'adesione iniziale del coagulo e la stabilizzazione della ferita sono fondamentali nei processi di guarigione e la presenza di questi due requisiti rende la rigenerazione più predicibile.

Infatti, il coagulo di sangue è una ricca fonte di citochine come l'interleuchina-1, fattori di crescita come il fattore di crescita derivato dalle piastrine e molecole di segnalazione cellulare.

Inoltre, come già descritto, il coagulo di sangue funge da precursore del tessuto iniziale di granulazione che è il sito della formazione e del rimodellamento osseo intramembranoso iniziale.

Date queste ragioni, è quindi di primaria importanza che il coagulo sia stabile, al fine di evitare che perturbazioni esterne di varia natura possano alterarlo.

Infine, il concetto di stabilità non riguarda solo il coagulo, ma anche il materiale da innesto e la membrana stessa che devono sottostare allo stesso principio in modo da migliorare l'outcome della procedura rigenerativa.

### **3. GRIGLIE IN TITANIO PRODOTTE ATTRAVERSO IL FLUSSO DI LAVORO DIGITALE**

#### ***3.1 Flusso di lavoro digitale***

Il continuo sviluppo della tecnologia informatica e dell'elaborazione dati ha offerto nuove opportunità nel campo dell'odontoiatria. Grazie alle nuove tecnologie disponibili, è stato possibile sostituire, in parte o totalmente, i vari step del flusso di lavoro tradizionale con degli step analoghi ma condotti attraverso un flusso totalmente digitale. La tecnologia CAD/CAM è stata una delle principali introduzioni che ha reso possibile questa transizione.

Con il termine CAD/CAM, in ambito odontoiatrico, si intende l'utilizzo di tecnologie informatiche per progettare e produrre diversi tipi di restauri dentali, tra cui corone, faccette, intarsi, protesi fisse, progetti implantari e apparecchi ortodontici<sup>22</sup>. Nello specifico, con il termine CAD "computer-aided design" si intende l'uso di programmi per creare rappresentazioni grafiche bidimensionali o tridimensionali (2D o 3D) di oggetti fisici attraverso l'uso di specifici software. Invece il termine CAM "computer-aided manufacturing" comprende tutti quei processi che riguardano l'utilizzo di software informatici per controllare i macchinari coinvolti nella produzione dei manufatti odontoiatrici progettati nella fase CAD. Al fine di creare un processo di produzione più veloce e componenti più precisi, inizialmente la tecnologia CAD/CAM si è integrata con le varie fasi analogiche tradizionali portando alla nascita di un flusso di lavoro analogico-digitale misto; tuttavia, oggi è possibile adottare flussi di lavoro interamente digitali.

Come descritto in precedenza, le nuove tecnologie possono essere applicate e usate in diversi ambiti odontoiatrici. In particolare, uno dei primi settori a beneficiarne è stato quello protesico dove scanner intraorali e fresatrici sono stati utilizzati per il rilevamento dell'impronta e la produzione di protesi dentali. Successivamente l'evoluzione dei software, delle tecnologie e delle competenze dei clinici nell'ambito digitale, ha permesso l'integrazione della tecnologia CAD/CAM anche nelle altre discipline odontoiatriche dove risulta ormai essere parte integrante nella realizzazione e pianificazione dei vari piani di trattamento.

Il progresso tecnologico ha permesso di ottimizzare anche la fase di produzione delle componentistiche progettate digitalmente. Infatti, attraverso le tecnologie CAM, ad oggi è possibile ottenere rapidamente i manufatti progettati attraverso i software CAD.

Data la maggiore velocità di produzione di questi sistemi rispetto alle procedure analogiche, è stato introdotto il concetto di prototipazione rapida (RP) relativamente ai prodotti derivati da tecnologie CAM. Inizialmente, per la prototipazione rapida venivano impiegate delle fresatrici che, mediante tecniche sottrattive, permettevano di ricavare il manufatto finale partendo da dei blocchetti preformati di un determinato materiale. Negli ultimi anni invece, tra le tecniche per la produzione dei modelli progettati digitalmente, è subentrata la stampa 3D mediante la tecnica additiva del SLM “sintered laser melting” o fusione laser selettiva. In questo caso, quando la fase CAM prevede l’utilizzo di questa metodica, può essere usato il termine CAD/RP-SLM<sup>23</sup>.

Come discusso nel capitolo precedente, tra le membrane barriera usate in ambito odontoiatrico, negli ultimi anni si sono diffuse delle membrane in titanio customizzate sulla base delle caratteristiche e necessità del singolo paziente. Queste membrane vengono commercializzate con il nome di Ti-mesh e sono ottenute attraverso un flusso di lavoro digitale CAD-CAM, che, come ultimo step, prevede la loro produzione attraverso l’utilizzo della stampa 3D.

Uno dei primi studi presenti in letteratura riguardo questo argomento risale al 2011<sup>16</sup>. In questo studio, Ciocca e collaboratori, introducevano un nuovo protocollo clinico per la realizzazione di una membrana in titanio customizzata attraverso un flusso di lavoro digitale.

Da allora si sono susseguiti diversi studi riguardo le griglie in titanio customizzate e, nonostante il protocollo clinico per la loro realizzazione vari leggermente a seconda dello studio preso in esame, è possibile ad oggi delineare le fasi principali previste nel flusso di lavoro digitale utilizzato nella produzione delle Ti-mesh. Quest’ultimo prevede l’acquisizione dei dati relativi al paziente, la loro elaborazione e la progettazione della griglia tramite software digitali ed infine la produzione della griglia stessa. In base a questi steps, sono elencati di seguito, i principali strumenti utilizzati in un flusso di lavoro digitale generale per la progettazione e produzione della griglia in titanio customizzata:

- CBCT
- Scanner intraorale

- Software CAD/CAM
- Stampanti 3D

### ***3.1.1 CBCT “Cone Beam Computed Tomography”***

La CBCT rappresenta un sistema di imaging extraorale progettato per l'imaging dell'area testa-collo al fine di produrre scansioni 3D di quest'ultima.

La CBCT emette raggi X sotto forma di un fascio conico che irradiano la superficie dell'area da esaminare, anziché un fascio di radiazioni lineare emesso da una classica TC. Poiché il fascio conico irradia un'area di grande volume, la metodica ha il vantaggio di acquisire tutte le informazioni dell'area di interesse con una sola rotazione del dispositivo, mentre la TC necessita di eseguire più rotazioni per acquisire le stesse informazioni emettendo in questo modo più radiazioni. Questa tecnica, quindi, consente ai medici di ottenere immagini 2D di tutti i piani dello spazio e ricostruzioni in 3D con una minor dosaggio di radiazioni in confronto alla TC.

In base alle caratteristiche della macchina, durante l'acquisizione delle immagini il paziente può trovarsi in piedi, seduto o sdraiato ma, a prescindere dalla posizione, è fondamentale ridurre al minimo il movimento del paziente per ottenere immagini di ottima qualità prive di artefatti.

Attualmente, per acquisire le informazioni durante l'esame, vengono utilizzati dei rivelatori a pannello piatto che evitano distorsioni ed in funzione della loro alta efficienza permettono di ridurre la dose di radiazioni necessaria. Inoltre, questi rilevatori consentono di variare il campo visivo (FOV) dell'acquisizione, aumentandone o diminuendone le dimensioni. La dimensione del FOV descrive il volume di scansione di una particolare macchina CBCT e dipende dalle dimensioni e dalla forma del rivelatore, dalla geometria di proiezione del fascio e dalla capacità di collimare quest'ultimo. La collimazione del fascio limita l'esposizione delle radiazioni ionizzanti e permette di selezionare un FOV in base al caso specifico. In base alle dimensioni, possono essere distinti piccoli, medi e grandi FOV, con acquisizioni che vanno dal singolo sestante all'intera regione testa-collo. La diffusione dei raggi X viene ridotta al diminuire del FOV e di conseguenza più questo sarà piccolo, più la risoluzione dell'immagine sarà elevata.

Il processo di formazione dell'immagine consiste in due fasi principali: la fase di acquisizione e quella di ricostruzione, seguita da quella di visualizzazione dell'immagine stessa.

La fase di acquisizione consiste in una singola rotazione di 180° o più, in cui la sorgente di raggi X ed il rivelatore di raggi X sono collegati da un braccio e ruotano attorno al paziente con dei tempi di rotazione che variano tra 10 e 40 secondi; quindi, il tempo di esposizione è paragonabile a quello di un'ortopantomografia standard.

Una volta acquisite le informazioni generali, vengono elaborate le immagini di base, attraverso un algoritmo di ricostruzione e una volta che tutte le sezioni sono state ricostruite, possono essere ricombinate in un unico volume per la visualizzazione dell'area di interesse.

In sintesi, la CBCT offre diversi vantaggi rispetto alla classica TC a fronte di un costo inferiore:

una migliore risoluzione spaziale, la posizione eretta del paziente durante la fase di acquisizione fornisce un'immagine più realistica delle posizioni dei condili e la dose di radiazioni è considerevolmente inferiore a quella di una TC medica. Infine, nonostante la CBCT presenti una risoluzione di contrasto minore, cioè un potere discriminatorio inferiore nei confronti dei diversi tipi di tessuto, ad oggi trova applicazione in tutti gli ambiti odontoiatrici preferendola alla TC tradizionale nella maggior parte dei casi<sup>24</sup>.

### ***3.1.2 Scanner intraorali***

Uno strumento che ormai negli anni ha acquisito importanza all'interno del flusso di lavoro digitale è lo scanner intraorale (IOS). L'introduzione degli scanner nel campo odontoiatrico ha coinciso con lo sviluppo della tecnologia CAD/CAM in odontoiatria, diventando parte integrante del workflow digitale. L'integrazione degli scanner con la metodica CAD/CAM fornisce vari vantaggi come una pianificazione più semplice del trattamento, comunicazione con i laboratori più rapida e tempi operativi ridotti. Sul mercato sono presenti diversi tipi di scanner che possono essere divisi in due macrocategorie: gli scanner ottici e gli scanner meccanici.

Gli scanner intraorali sono dispositivi medici composti da una fotocamera palmare (hardware), un computer e un software. La funzione degli scanner è quella di registrare con precisione la geometria tridimensionale di un oggetto.

Alla base della tecnologia degli scanner vi è una sorgente di luce, come una luce bianca o un laser, e un'unità recettrice, la cui posizione reciproca è definita da un angolo prestabilito<sup>25</sup>. I dati vengono registrati attraverso il formato STL "Standard Tessellation Language". Questo formato descrive una successione di superfici triangolate in cui ogni triangolo è delimitato da tre punti nello spazio.

La luce proiettata dalla sorgente viene poi registrata sottoforma di singole immagini o video ed elaborata dal software dopo il riconoscimento dei punti di interesse.

In seguito all'elaborazione dei dati da parte del software, viene prodotto un modello numerico 3D derivato dalla corrispondenza dei punti di interesse presi da diverse angolazioni. Le distanze tra le diverse immagini registrate vengono calcolate tramite un accelerometro integrato nella fotocamera. Inoltre, tramite degli algoritmi, vengono individuati i punti di interesse coincidenti su immagini diverse rilevando in questo modo aree di transizione in corrispondenza, ad esempio, di forti curvature della superficie.

Successivamente, le immagini ottenute da diverse angolazioni vengono unite formando un modello tridimensionale delle strutture scannerizzate.

Uno scanner intraorale permette quindi di acquisire l'impronta delle aree d'interesse in maniera più veloce rispetto alla tecnica d'impronta tradizionale. La velocità di acquisizione dell'impronta e la precisione di quest'ultima sono influenzate anche dall'abilità del clinico di utilizzare lo scanner in maniera appropriata. L'oggetto scansionato deve essere posizionato al centro di un'area di acquisizione, il movimento durante l'acquisizione deve essere fluido e deve essere mantenuta sempre una distanza costante tra l'area scansionata e la fotocamera dello scanner.

A volte durante la scansione, a causa di errori procedurali, lo scanner potrebbe perdere i riferimenti spaziali comportando la mancata acquisizione di alcune aree. In questo caso è sufficiente ripetere la scansione di un'area significativa in modo tale da abbinare i punti di interesse relativi alle due scansioni effettuate riacquistando il riferimento spaziale.

Per quanto riguarda l'accuratezza degli scanner intraorali, gli attuali dispositivi presentano una precisione simile ai materiali per la presa di impronte convenzionale. Tuttavia, la presenza di sangue o saliva può anche falsificare l'immagine acquisita,

generando errori durante la fase di acquisizione dell'impronta. Inoltre, vi sono difficoltà nel rilevamento di margini protesici sottogengivali.

L'uso degli scanner intraorali permette anche una semplificazione nel processo di registrazione delle relazioni intermascellari. Questa complessa fase clinica è una fonte comune di errore a causa della macchinosità e dell'imprecisione dei materiali usati nella fase di registrazione. Al contrario, utilizzando gli scanner è sufficiente effettuare soltanto una nuova acquisizione delle facce vestibolari degli elementi dentali quando il paziente è in occlusione. Successivamente le arcate mascellari e mandibolari verranno allineate tramite un processo di abbinamento<sup>26</sup>.

Gli scanner possono essere utilizzati anche nell'implantologia dentale per la chirurgia guidata e nell'ortodonzia per la fabbricazione di allineatori e dispositivi su misura.

In conclusione, si può affermare che le impronte digitali riducono il disagio del paziente, semplificando e velocizzando la procedura per clinica. Gli attuali scanner sono sufficientemente precisi per acquisire impronte a fini protesici sia su denti naturali che su impianti<sup>27</sup>.

### ***3.1.3 Software di elaborazione dati***

I dati acquisiti con le metodiche descritte in precedenza vengono visualizzati ed elaborati attraverso software che sono specifici per le diverse destinazioni d'uso, sia a livello clinico che a livello odontotecnico. A livello clinico sono disponibili vari software a seconda dei vari scopi odontoiatrici, come software usati in ambito implantare, ortodontico e protesico.

Una delle principali funzioni che offrono i vari tipi di software è quella di visualizzare e analizzare le impronte digitali immediatamente dopo la scansione, rilevando in tempo reale errori nella preparazione dei denti, come spazio oclusale inadeguato, sottosquadri, margine di preparazione poco chiaro, spigoli vivi e superfici ruvide.

Un'altra tipologia di software che è fondamentale all'interno di un flusso di lavoro digitale, è quella dei software di progettazione. Questi presentano varie funzionalità, come il rilevamento del margine di preparazione, la possibilità di usare articolatori virtuali e la ceratura digitale dei denti, che il software può eseguire in automatico. Ovviamente questi software permettono al clinico o all'odontotecnico di eseguire in

prima persona la ceratura diagnostica e di modificare manualmente gli aspetti morfologici ed estetici secondo le esigenze del singolo caso. Infatti, all'interno dei programmi sono disponibili librerie digitali di forme e morfologie naturali dei denti, in alternativa vi è la possibilità di creare un'immagine speculare di un dente esistente nella bocca del paziente. Inoltre, vi sono delle funzionalità avanzate che includono la possibilità di progettazione del sorriso digitale e tecnologie di scansione del volto per ottimizzare i risultati estetici. Sono disponibili anche software per il posizionamento implantare. Infatti, sulla base dei dati dell'imaging 3D, è possibile posizionare virtualmente gli impianti, scegliendo la tipologia di impianto tra la varietà di sistemi implantari all'interno del software e valutandone il rapporto con le strutture anatomiche critiche evidenziate dal software stesso<sup>28</sup>.

Con la maggior parte dei sistemi, i dati CAD vengono gestiti e trasmessi in un formato STL, che è il formato di file standard usato nella stampa 3D e nella prototipazione rapida e che descrive solo la geometria della superficie di un oggetto tridimensionale<sup>29</sup>. Altri formati attualmente utilizzati sono PLY, DCM e UDX.

### ***3.1.4 Stampa 3D***

I modelli 3D progettati virtualmente possono essere prodotti attraverso due metodiche principali:

- procedure sottrattive come la fresatura;
- procedure additive come la stampa 3D;

La metodica di fresatura prevede l'utilizzo di fresatrici che lavorano su dei blocchi del materiale che costituirà poi il manufatto finale. Le fresatrici, attraverso un'azione di taglio meccanico esercitato attraverso delle frese, permettono di ottenere il modello tridimensionale dell'oggetto progettato in fase CAM. L'azione della fresatrice è controllata da un software che prevede l'elaborazione dei dati tramite formato CNC (controllo numerico computerizzato). Lo svantaggio principale di questa metodica è la precisione della procedura stessa dettata dal diametro della fresa più piccola utilizzabile. Pertanto, qualsiasi dettaglio superficiale inferiore al diametro della medesima fresa verrà sovrarfesato e diminuirà la precisione del modello finale.

La produzione additiva è definita invece come un processo tramite il quale il manufatto finale viene ottenuto attraverso una produzione a strati del materiale sulla base dei dati del modello virtuale.

In questa metodica, una volta ultimato, il progetto CAD viene segmentato in immagini multislice. Per ogni millimetro di materiale, possono essere realizzati dai 5 ai 20 strati in cui la macchina depone strati successivi di materiale sottoforma di liquido o di polvere che vengono fusi.

Esistono diverse tecniche che possono essere utilizzate nella tecnologia additiva, tra cui la “Direct Metal Laser Sintering” (DMLS). La stampa di un modello digitale è più accurata della fresatura e più accurata dei modelli in gesso convenzionali<sup>30</sup>.

La “Direct Metal Laser Sintering” (DMLS) è una tecnologia di fabbricazione additiva dei metalli che viene definita anche attraverso i termini sinterizzazione laser selettiva (SLS) o fusione laser selettiva (SLM). In questa metodica, un laser ottico con una potenza compresa tra 200 W e 400 W viene utilizzato per fondere la polvere di una lega metallica per ottenere un manufatto tridimensionale solido basato su un modello CAD tridimensionale.

Il modello è realizzato strato dopo strato e lo spessore di ogni strato è in genere di 20 µm. Grazie a questo principio di apposizione strato su strato, la tecnologia SLM può produrre oggetti densi con geometrie complesse, buona rugosità superficiale ed elevata precisione dimensionale.

Il processo produttivo della tecnologia SLM è mostrato nella Figura 5<sup>31</sup>.

La fusione laser selettiva è influenzata da vari fattori, i principali sono relativi al tipo di laser e alla qualità ed il tipo di polvere usata. Esistono molti laser usati nella DMLS che possono essere suddivisi in laser solidi, laser a gas, laser liquidi, laser a semiconduttore, laser chimici e laser ad eccimeri. Generalmente, i laser necessari per la fusione laser selettiva sono principalmente laser YAG, laser CO2 e laser a fibra.

La dimensione delle particelle della polvere ha un'influenza significativa sullo stampaggio delle parti. Pertanto, i parametri relativi alla polvere, come la distribuzione granulometrica, la regolarità della forma e la fluidità devono essere presi in considerazione prima dell'elaborazione.

Attraverso questa metodica possono essere utilizzate varie leghe metalliche.

Le proprietà meccaniche delle leghe di produzione SLM sono superiori a quelle delle leghe di fusione<sup>31</sup>. Tra queste leghe, quelle contenenti titanio, sono ampiamente utilizzate negli impianti biomedici e la lega più comune è quella rappresentata dalla combinazione di titanio, alluminio e vanadio (Ti-6Al-4V). Materiali a base di questa lega sono stati impiegati per applicazioni dentali e ortopediche grazie alle loro eccellenti proprietà di biocompatibilità, elevata resistenza alla corrosione ed elevato rapporto resistenza/peso. Inoltre, tramite la metodica della fusione laser selettiva possono essere create strutture porose in titanio con geometrie complesse mantenendo le proprietà meccaniche e biologiche tipiche della lega usata<sup>32</sup>.

È possibile concludere, quindi, come la tecnologia SLM sia una tecnologia caratterizzata da una buona semplicità nell'elaborazione dei dati permettendo di velocizzare i tempi per la progettazione e la produzione di strutture con geometrie complesse caratterizzate da un'elevata precisione dimensionale. Queste caratteristiche rendono la fusione laser selettiva una delle tecnologie più utilizzate nell'ambito della produzione additiva.

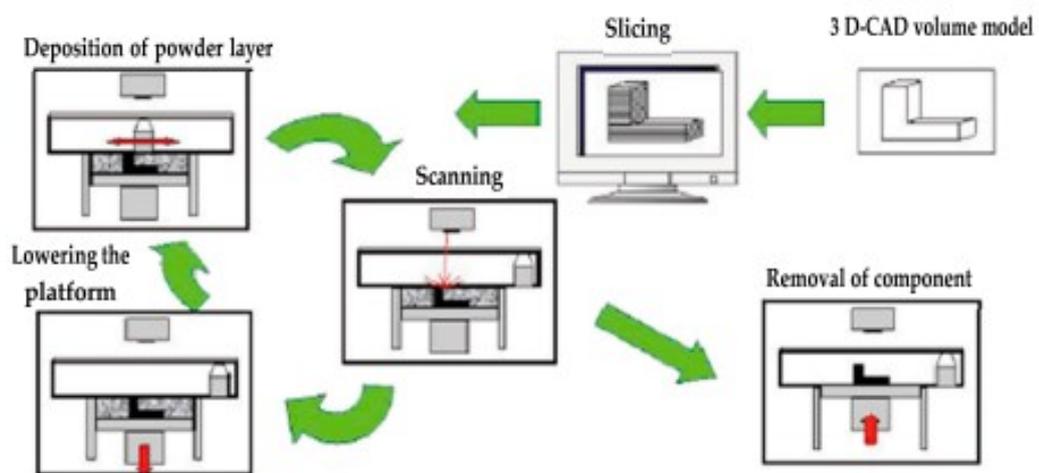


Figura 5: Processo produttivo della fusione laser selettiva (SLM)

### 3.2 Proprietà della mesh in titanio

Attraverso il flusso di lavoro digitale descritto in precedenza è possibile produrre una mesh customizzata costituita da una lega di titanio medico (Ti-6Al-4V).

Come descritto nel capitolo 2 esistono diverse membrane con proprietà fisiche e biologiche differenti, ma tutte devono avere alcune proprietà come: biocompatibilità, integrazione tissutale, creazione e mantenimento dello spazio, selettività cellulare, integrazione tissutale e gestibilità clinica.

Le proprietà fisiche e biologiche delle membrane influenzeranno le loro performance cliniche ed il risultato della procedura rigenerativa<sup>1</sup>.

Le proprietà di una mesh in titanio possono essere divise in proprietà biologiche e proprietà meccaniche.

### ***3.2.1 Biocompatibilità***

La prima definizione ampiamente accettata della parola "biocompatibilità" è stata ratificata in una consensus conference sui biomateriali tenutasi a Chester, in Inghilterra, nel 1986 e successivamente pubblicata nel 1987 dove la biocompatibilità è stata definita come "La capacità di un materiale di funzionare con una risposta dell'ospite appropriata in un'applicazione specifica"<sup>33</sup>.

Il titanio ha una buona biocompatibilità e può essere compatibile con i tessuti e di conseguenza anche le griglie realizzate con questa lega sono caratterizzate dalla stessa biocompatibilità. La biocompatibilità e la citotossicità di una lega sono direttamente legate agli elementi che la compongono, che non devono superare i limiti consentiti per ottenere una buona risposta tissutale.

La biocompatibilità delle Ti-mesh è caratterizzata da due fattori:

- resistenza alla corrosione
- citotossicità.

La resistenza alla corrosione è dovuta alla presenza di uno strato di ossido di titanio passivo presente sulla superficie del materiale. Questo strato costituito da biossido di titanio (TiO<sub>2</sub>) si forma attraverso un processo di ossidazione elettrochimica che avviene spontaneamente grazie alla bassa conduttività elettrica del titanio. Lo strato di ossido di titanio ha uno spessore di circa 2-17 nm, presenta una carica negativa e caratteristiche idrofile<sup>34</sup>.

Lo strato di ossido si crea quando il titanio è esposto ad un ambiente ossidante e viene mantenuto ai livelli di pH del corpo umano, assicurando un'elevata e prolungata resistenza alla corrosione.

Questo strato superficiale è anche alla base e regola il processo di adsorbimento di determinate proteine che sono essenziali per l'integrazione del titanio a livello tissutale. L'adsorbimento proteico è un processo dinamico energeticamente favorevole che coinvolge interazioni non covalenti come interazioni idrofobiche, forze elettrostatiche, legami idrogeno e forze di Van der Waals. Il primo evento che si verifica all'interfaccia biomateriale-tessuto è l'interazione di molecole d'acqua e ioni salini con la superficie dell'impianto. Poco dopo la formazione di questo strato di idratazione, le proteine del sangue iniziano a legarsi alla superficie del materiale: questo è l'evento cardine alla base di molti processi biologici come la coagulazione del sangue e la segnalazione transmembrana.

Tra le principali proteine nel plasma sanguigno ci sono il fibrinogeno, la fibronectina e l'albumina, le quali sono coinvolte in processi come l'adesione cellulare e l'attivazione piastrinica, importanti eventi nei processi riparativi e rigenerativi.

L'altra proprietà che rende il titanio biocompatibile è la sua citotossicità.

In particolare, la citotossicità degli atomi di titanio è molto bassa. Infatti, anche se degli atomi di titanio vengono rilasciati nell'ambiente circostante a livello locale, il loro rilascio non influenza negativamente il tasso di crescita delle cellule umane<sup>14</sup>.

Queste appena elencate rappresentano le due principali proprietà che conferiscono al titanio le sue caratteristiche di biocompatibilità, che vengono mantenute anche nel caso in cui il manufatto in titanio fosse prodotto tramite fusione laser selettiva.

Infatti, in uno studio di Warnke e collaboratori ha valutato, tramite diverse metodiche, la biocompatibilità di scaffold in titanio prodotti tramite tecnologia SLM<sup>35</sup>.

In primo luogo, utilizzando la microscopia elettronica a scansione (SEM), è stata valutata l'interazione tra osteoblasti e lo scaffold in titanio ottenuto tramite stampa 3D.

Inoltre, gli scaffold sono stati seminati con osteoblasti umani e analizzati tramite microscopia a fluorescenza colorando le cellule con diacetato di fluorescina e ioduro di propidio. Queste sostanze servono per analizzare la vitalità cellulare: le cellule vitali mostrano una colorazione verde mentre quelle non vitali sono caratterizzate da una colorazione rossa.

Infine, sono stati eseguiti test di biocompatibilità comuni per studiare l'effetto del titanio sul tasso di proliferazione cellulare.

Le immagini al SEM hanno mostrato le superfici in titanio con osteoblasti ben diffusi e adesi alla superficie tramite pseudopodi. La presenza di pseudopodi conferma che lo scaffold in titanio, realizzato mediante fusione laser selettiva, consente l'adesione delle cellule e i movimenti cellulari tramite gli stessi pseudopodi, favorendo di conseguenza la loro proliferazione e confermando che i manufatti prodotti tramite SLM sono caratterizzati da buone interazioni tra la superficie dei manufatti e gli osteoblasti.

Invece l'esame tramite la microscopia a fluorescenza ha mostrato come tutte le cellule fossero vitali e le cellule morte assenti, confermando l'assenza di tossicità della lega.

La biocompatibilità degli scaffold in Ti6Al4V è stata valutata anche da comuni test di biocompatibilità. Questi test confrontano il tasso di crescita delle cellule osteoblastiche coltivate in soluzioni controllo confrontandolo con il tasso di crescita delle cellule coltivate in soluzioni che contengono molecole rilasciate dallo scaffold in titanio che vi è stato immerso per un determinato periodo di tempo. L'analisi ha mostrato tassi di crescita simili, costituendo un'ulteriore conferma della biocompatibilità degli scaffold costituiti da Ti6Al4V ed ottenuti tramite SLM.

Lo strato di  $TiO_2$  è la ragione del carattere idrofilo del titanio<sup>36</sup>. Una superficie idrofila favorisce una migliore adesione ed un'augmentata proliferazione cellulare alle superfici in titanio. Di conseguenza l'idrofilia è un fattore chiave nel processo di osteointegrazione<sup>37</sup>. Il titanio può essere sottoposto a dei trattamenti che hanno la finalità di aumentare la formazione dello strato di  $TiO_2$ .

Uno di questi è l'anodizzazione che consiste in un processo che collega un determinato materiale a un anodo immerso in un elettrolita adeguato, dove viene poi applicata una corrente continua.

Attraverso questo processo, possono essere formati strati di  $TiO_2$  con varie morfologie e che variano al variare della tensione applicata e dell'elettrolita<sup>38</sup>. Come elettroliti possono essere usate varie sostanze come acido solforico, acido fosforico, perossido di idrogeno oppure acido ossalico<sup>39</sup>.

Tuttavia, le superfici in titanio esposte all'ambiente vengono ricoperte da molecole di idrocarburi che si accumulano progressivamente nel tempo. Questo fenomeno, nominato

invecchiamento biologico del titanio, provoca una perdita delle proprietà idrofilie del titanio compromettendone l'osteconduttività e la capacità di osteointegrazione<sup>40</sup>.

Nonostante questo, la biocompatibilità delle Ti-mesh è dimostrata anche da uno studio pubblicato da Dellavia e collaboratori. In questo studio sono state esaminate sezioni istologiche umane ricavate da campioni prelevati da tessuti orali nelle aree dove precedentemente è stata eseguita una GBR con una mesh in titanio. Le immagini istologiche mostravano vari frammenti di mesh circondati da tessuti, evidenziando un tessuto osseo ben organizzato e mineralizzato a contatto con la mesh senza la presenza di segni infiammatori, suggerendo una buona osteointegrazione della griglia e la biocompatibilità della stessa<sup>41</sup>.

### ***3.2.2 Proprietà meccaniche delle mesh***

Adeguate proprietà meccaniche della mesh sono fondamentali per fornire protezione all'innesto e mantenerlo stabile durante la fase di guarigione. La griglia in titanio ha buone proprietà meccaniche: l'elevata resistenza e rigidità garantiscono il supporto spaziale durante l'osteogenesi, la stabilità che assicura il titanio consente di mantenere il volume dell'innesto osseo durante la guarigione delle ferite prevenendone la dislocazione ed infine l'elasticità del titanio può assorbire le pressioni relative ai tessuti orali circostanti<sup>7</sup>.

#### ***3.2.2.1 Spessore***

Lo spessore del titanio è uno dei fattori più importanti che influenzano le proprietà meccaniche della mesh. Nella maggior parte dei casi lo spessore della griglia dovrebbe variare tra 0.1 mm e 0.6 mm<sup>7</sup>.

In letteratura, sono presenti pochi studi relativi alle prestazioni meccaniche della griglia di titanio in relazione allo spessore.

Nel 2019, uno studio ha analizzato le proprietà meccaniche di mesh in titanio ottenute tramite flusso di lavoro CAD/CAM e stampate tramite stampante laser.

Mesh di tre diversi spessori (0.3 mm, 0.4 mm e 0.5 mm) sono state valutate attraverso i test di flessione a tre punti tramite l'applicazione di un carico verticale e, attraverso dei

software sono state effettuate delle simulazioni digitali dei fenomeni fisici relativi ai carichi applicati (FEA test)<sup>42</sup>.

Dai test è emerso che all'aumentare dello spessore della mesh, la resistenza alla flessione e le proprietà meccaniche della griglia aumentano.

Inoltre, le simulazioni digitali hanno evidenziato che il modello di distribuzione dello stress da carico sulla griglia e le relative deformazioni sono simili per tutti gli spessori e che le sollecitazioni maggiori si creano in corrispondenza delle porzioni coronali e vestibolari delle mesh.

Tuttavia, anche se il modello di distribuzione dello stress è analogo tra i diversi spessori, mesh di spessori maggiori hanno mostrato concentrazioni di stress inferiori e maggior resistenza alla deformazione. Invece, un elevato tasso di deformazione è stato riscontrato quando lo spessore della griglia è stato ridotto.

Gli stessi risultati possono essere osservati per il grado di dislocamento della griglia in relazione a diversi carichi, parametro che diminuisce all'aumentare dello spessore dello scaffold.

In conclusione, le proprietà meccaniche aumentano all'aumentare dello spessore della griglia e mesh di spessori maggiori possono essere utilizzate per GBR in settori posteriori dove le forze a cui sono sottoposte sono maggiori, mentre per i settori anteriori si possono usare mesh con spessori inferiori<sup>42</sup>.

Nonostante ciò, è necessario considerare l'effetto dello spessore della griglia sulla mucosa; un elevato spessore può causare un'irritazione maggiore nei confronti dei tessuti molli, aumentando il rischio di esposizione della membrana.

Quindi, nella scelta dello spessore della griglia, si dovrebbe ricercare un equilibrio tra le proprietà intrinseche della mesh e le esigenze cliniche di gestione dei tessuti molli<sup>43</sup>.

Ciò è confermato anche da studi clinici che hanno valutato la rigenerazione ossea guidata eseguita attraverso membrane in titanio con diversi spessori. Mesh di spessori compresi tra 0.1-0.2 mm sono state associate ad un tasso di successo del 90% e sono quindi raccomandate per la rigenerazione ossea di difetti di grandi e medie dimensioni. D'altra parte, per difetti di piccole dimensioni, sarebbe possibile utilizzare mesh con spessori inferiori<sup>44</sup>.

È importante tenere presente che lo spessore della griglia diminuisce dopo l'eventuale trattamento di superficie a cui questa viene sottoposta<sup>45</sup>, quali ad esempio polishing o sabbiatura.

In conclusione, uno spessore adatto deve rappresentare un buon equilibrio tra le proprietà meccaniche ideali della mesh e l'influenza di queste sui tessuti molli circostanti.

Lo spessore più usato in letteratura corrisponde a 0.2 mm, il quale fornisce una rigidità sufficiente per mantenere lo spazio tra la membrana e l'innesto proteggendo quest'ultimo e garantendo un'adeguata flessibilità permettendo di ridurre il rischio di esposizione dei tessuti molli<sup>15</sup>.

### **3.3 *Macrogeometria***

La struttura porosa che caratterizza la mesh in titanio è un aspetto cruciale da considerare nelle procedure di GBR in quanto influenza l'afflusso di sangue all'innesto e conseguentemente i processi metabolici che coinvolgono il materiale innestato al di sotto della griglia<sup>7</sup>.

Infatti, l'assenza dei pori è stata associata ad un rischio più elevato di esposizione precoce della membrana<sup>43</sup>.

Il diametro dei pori influisce inoltre, anche sulle proprietà meccaniche delle Ti-mesh: quando il diametro dei pori aumenta, diminuisce con la significatività statistica la resistenza alla flessione. Inoltre, il livello di stress meccanico, deformazione e distribuzione delle deformazioni aumenta all'aumentare del diametro dei pori. Inoltre, l'influenza della dimensione dei pori sulle proprietà meccaniche ha l'effetto opposto dello spessore: quando la dimensione dei pori aumenta, le proprietà meccaniche della griglia diminuiscono e, rispetto allo spessore, la dimensione dei pori ha meno influenza sulle proprietà meccaniche<sup>42</sup>.

Come spiegato in precedenza, è necessario sottolineare che la dimensione dei pori ha una grande influenza sulla rigenerazione ossea e sulla formazione di tessuti molli tra la griglia e l'innesto.

Confrontando i risultati clinici in termini di rigenerazione ossea di una mesh macroporosa (1.2 mm), di una microporosa (0.6 mm) e di una membrana riassorbibile è emerso che la membrana macroporosa è associata ad una più alta percentuale di volume osseo

rigenerato e ad una minor crescita di tessuti molli tra l'innesto e la griglia<sup>46</sup>. Di conseguenza, emerge una miglior efficacia associata ad un diametro dei pori maggiore ad 1 mm.

Tuttavia, la relazione tra diametro dei pori e rigenerazione ossea è un argomento piuttosto controverso in letteratura.

Infatti, confrontando sul modello animale la qualità della rigenerazione ossea avvenuta all'interno di cilindri in titanio con una porosità micrometrica ed altri con una porosità nel range dei millimetri, è emersa una superiorità relativa al diametro dei pori nel range micrometrico. Un diametro dei pori micrometrico è stato associato ad una maggiore angiogenesi, un volume osseo rigenerato maggiore e ad una crescita minore di tessuti molli tra la membrana e l'innesto osseo<sup>47</sup>.

Sebbene i risultati di diversi studi non siano univoci, appare comunque evidente come la formazione di nuovi vasi sanguigni influenzi la formazione di nuovo tessuto osseo e, la permeabilità della membrana assicurata dalla presenza di pori è fondamentale per la formazione attraverso l'angiogenesi.

Infatti, un vantaggio delle griglie in titanio è rappresentato dalla non necessità di rimozione in caso di esposizione della griglia stessa. Questo perché, grazie alla presenza dei pori, non viene interrotto il flusso sanguigno ai tessuti sottostanti, la cui dimensione rappresenta un fattore significativo in quanto pori troppo piccoli potrebbero comportare una scarsa vascolarizzazione. L'uso di reti in titanio con una grande dimensione dei pori ( $\geq 2$  mm) ha portato ad una crescita di un volume maggiore di tessuti molli rispetto a quella verificatasi quando è stata utilizzata una mesh in titanio con dei pori di diametro inferiore ( $\leq 2$  mm)<sup>48</sup>.

Da quanto emerge in termini di diametro dei pori, è indicato dunque un diametro millimetrico, compreso in un range tra 1 mm e 2 mm. Questo è confermato da diversi studi presenti in letteratura dove sono state utilizzate mesh con un diametro dei pori compreso in questo range<sup>16,45</sup>, suggerendo che una dimensione dei pori in questo intervallo può essere adatta per la maggior parte dei casi.

### 3.4 *Microgeometria*

L'ultimo aspetto che deve essere considerato è la microporosità superficiale, cioè la rugosità che la mesh presenta a livello delle superfici interne ed esterne.

In primo luogo, è necessario sottolineare che la superficie esterna della mesh dovrebbe essere il più liscia possibile allo scopo di prevenire l'adesione batterica<sup>1</sup>. Una superficie esterna liscia mantiene inalterate le proprietà dello strato di ossido di titanio per periodi di tempo più lunghi diminuendo il rischio di esposizione della griglia.

Al contrario, la superficie interna della griglia dovrebbe avere un certo valore di rugosità. Infatti, una superficie ruvida stimola la differenziazione degli osteoblasti, la proliferazione e la produzione di fattori di crescita a livello locale. Inoltre, variazioni del livello di rugosità possono influenzare l'adsorbimento proteico, la sintesi del collagene e la maturazione dei condrociti influenzando in questo modo il processo di osteointegrazione.

Per creare un certo valore di rugosità sulla superficie della mesh, sono disponibili diversi trattamenti e ognuno di essi è responsabile di un unico pattern di rugosità superficiale<sup>49</sup>.

Ci sono tre trattamenti principali:

- Sabbiatura
- Incisione superficiale
- Elettrolucidatura

La sabbiatura prevede un trattamento tramite l'utilizzo di particelle di materiali specifici come l'ossido di alluminio ( $Al_2O_3$ ) con dimensioni specifiche. La superficie della griglia viene colpita da quest'ultime e l'impatto determina la formazione di depressioni a livello superficiale<sup>49</sup>.

La mordenzatura superficiale prevede invece l'uso di sostanze fortemente acide che aggrediscono il substrato metallico, in questo caso la griglia, permettendo di avere una superficie ruvida omogenea<sup>50</sup>.

L'elettrolucidatura, infine, è un processo elettrochimico che permette di ottenere superfici brillanti, pulite e lisce attraverso la rimozione di uno strato superficiale del materiale tramite l'applicazione di una corrente elettrica attraverso un opportuno elettrolita nel quale è immersa la mesh<sup>51</sup>.

Questi trattamenti riducono lo spessore della griglia e questo fatto dovrebbe essere considerato quando viene eseguita la progettazione della stessa, considerando che lo spessore finale sarà inferiore a quello iniziale in seguito al trattamento.

Inoltre, nel caso della Ti-mesh stampata attraverso la fusione laser selettiva (SLM), il processo SLM è correlato ad alcune particelle metalliche grezze che rimangono legate al manufatto stampato. La loro presenza è dovuta alla differenza di temperatura tra il materiale solidificato e la polvere durante la fase di fusione laser. È obbligatorio rimuovere queste particelle, perché una volta a contatto con il tessuto umano possono essere rilasciate nell'ambiente biologico circostante. In questo modo possono causare infiammazione e la loro presenza è correlata alla diminuzione delle proprietà meccaniche del titanio<sup>52</sup>.

I trattamenti più usati sono quello della sabbiatura e dell'elettrolucidatura, e ognuno è responsabile di un diverso pattern di rugosità a livello superficiale.

Analizzando al microscopio elettronico le mesh trattate con i due tipi di trattamento superficiale, emerge che l'elettrolucidatura è responsabile di una superficie più lucida, omogenea e liscia rispetto a quella di mesh trattate attraverso sabbiatura che sono caratterizzate da una maggiore irregolarità superficiale con depressioni superficiali più profonde.

Inoltre, i vari trattamenti a quali sono sottoposte le mesh possono causare la formazione di diversi difetti superficiali in relazione al tipo di trattamento utilizzato. I difetti presenti sulle mesh sabbiate risultano essere composti da alluminio e silicio, elementi che derivano dal processo di sabbiatura. Infatti, l'alluminio deriva dalla composizione delle particelle con cui viene effettuata la sabbiatura, di solito effettuata con particelle di  $Al_2O_3$ . La presenza di queste particelle diminuisce la resistenza alla corrosione del titanio, compromettendone le proprietà meccaniche e può essere responsabile di una ridotta formazione ossea, per questo motivo in alternativa all'ossido di alluminio è possibile usare il biossido di titanio  $TiO_2$ . Invece, la presenza di silicio è imputabile a frammenti che possono distaccarsi dall'ugello della sabbiatrice durante il processo stesso.

Al contrario, il processo dell'elettrolucidatura è correlato ad un numero inferiore di difetti superficiali, in genere costituiti da elementi metallici. In questo caso però, la presenza di elementi indesiderati è imputabile a contaminazioni avvenute durante il processo di

produzione della mesh stessa, non essendo quindi correlati al processo di elettrolucidatura.

Infine, per quanto riguarda la rugosità superficiale media delle mesh, le mesh elettrolucidate sono caratterizzate da rugosità medie più basse rispetto a quelle sabbiate. Infatti, alcune mesh elettrolucidate presentano rugosità medie superficiali di circa 0.61  $\mu\text{m}$  mentre quelle sabbiate presentano rugosità medie più elevate (6.59  $\mu\text{m}$ )<sup>53</sup>.

Come riporta la letteratura, gli osteoblasti hanno una maggiore affinità per la superficie quando presenta un valore di rugosità di circa 0.5  $\mu\text{m}$ <sup>54</sup>, valore più vicino a quelli associati all'elettrolucidatura.

In conclusione, le mesh trattate tramite elettrolucidatura sono caratterizzate da topografie superficiali migliori, minor presenza di elementi indesiderati e valori di rugosità ottimali compatibili con quelli a cui gli osteoblasti sono affini<sup>53</sup>, suggerendo come questo trattamento possa essere preferibile a quello della sabbiatura.

#### **4. PGBR “PERSONALIZED GUIDED BONE REGENERATION”**

Come descritto nei capitoli precedenti, negli ultimi anni è stato introdotto l'utilizzo di mesh in titanio customizzate, note sul mercato come Ti-mesh, per le procedure di rigenerazione ossea guidata. In precedenza, venivano usate delle griglie in titanio tradizionali che hanno dimostrato di essere efficaci quando utilizzate per rigenerazioni verticali, sebbene siano stati segnalati alcuni inconvenienti e complicazioni. In primo luogo, la griglia in titanio di solito ha una forma rettangolare e deve essere tagliata e piegata in base alla morfologia del difetto, richiedendo abilità cliniche, esperienza e tempo. Inoltre, durante la modellazione possono essere creati angoli e bordi irregolari, che possono esporre i tessuti molli a traumi meccanici, portando alla perforazione del lembo e all'esposizione della griglia. Questo evento può essere seguito da infezione e perdita parziale o totale del materiale osseo innestato contestualmente al posizionamento della griglia.

Per superare questi inconvenienti, è stata proposta la sinterizzazione laser per produrre mesh in titanio personalizzate mediante tecnologia CAD/CAM. I vantaggi sono la produzione di griglie con bordi lisci, un migliore adattamento al difetto osseo e la possibilità di includere modifiche progettuali individuali che possono migliorare diversi aspetti delle procedure di GBR. Ulteriori vantaggi consistono in una diminuzione del tempo chirurgico e dell'invasività stessa dell'intervento<sup>55</sup>.

Uno dei primi studi riguardo questa procedura è stato realizzato nel 2011 da Ciocca e collaboratori. Questo articolo descriveva una nuova tecnica per progettare e produrre, tramite sinterizzazione laser, una mesh in titanio personalizzata per la riabilitazione di un mascellare atrofico, il cui design era guidato dalla posizione finale della protesi e dalla posizione degli impianti necessari per il suo supporto. La GBR eseguita con questa mesh permise di rigenerare 2.57 mm di osso in altezza e 3.41 mm in termini di rigenerazione orizzontale.

Negli ultimi anni diversi lavori sono stati pubblicati a riguardo dove il punto cardine è stato quello di integrare la classica procedura della GBR con le nuove tecnologie CAD/CAM, al fine di migliorare l'approccio ai pazienti che necessitano di procedure rigenerative, semplificandole e rendendole riproducibili grazie al supporto di tecniche CAD-CAM e dei metodi di prototipazione rapida<sup>16</sup>.

In letteratura, in virtù della rigenerazione ossea che in questa tecnica è “guidata” dalla futura posizione degli impianti e della relativa protesi, la metodica viene definita PGBR “prosthetically guided bone regeneration”<sup>56</sup> o, più recentemente, è stata definita CBR “custom bone regeneration”<sup>57</sup>.

In questo modo vengono uniti i principi e le basi biologiche della rigenerazione ossea guidata, descritti nel capitolo 2, alla possibilità di personalizzare la procedura progettando la membrana in base alle caratteristiche e necessità specifiche del singolo paziente, rendendo in questo modo la tecnica e di conseguenza la rigenerazione individualizzata.

## ***4.1 Procedura clinica***

La procedura clinica della PGBR si divide in due fasi: una fase di pianificazione digitale o “virtual planning” e la fase successiva che consiste nella fase chirurgica.

### ***4.1.1 Pianificazione virtuale e criteri per il disegno della mesh***

La fase di pianificazione virtuale consiste in una prima fase di raccolta dei dati del paziente. Vengono acquisiti dati relativi alle strutture ossee tramite CBCT e dati relativi ad arcate dentarie e tessuti molli tramite scansioni intraorali. I dati acquisiti tramite CBCT sono in formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine), mentre i file delle scansioni intraorali in formato STL (Standard Triangulation Language).

Successivamente, i dati relativi alle strutture ossee e alle arcate dentali vengono accoppiati tramite un software specifico al fine di ottenere un modello virtuale il più fedele possibile alla situazione clinica del paziente. Per fare questo è necessario convertire i dati in formato DICOM della CBCT in formato STL, così da poterli abbinare ai file ottenuti tramite scansione già in formato STL. Sul modello ottenuto viene pianificata la riabilitazione protesica ed il relativo inserimento implantare<sup>58</sup>. La progettazione implanto-protesica consiste in un wax-up digitale sulla base delle esigenze cliniche relative al paziente.

La posizione della protesi finale viene stabilita in base a determinati criteri quali: disposizione dei denti, profilo di emergenza, simmetria ed estetica ideali. In questa fase viene considerato anche l’aspetto oclusale definendo i rapporti con l’arcata antagonista

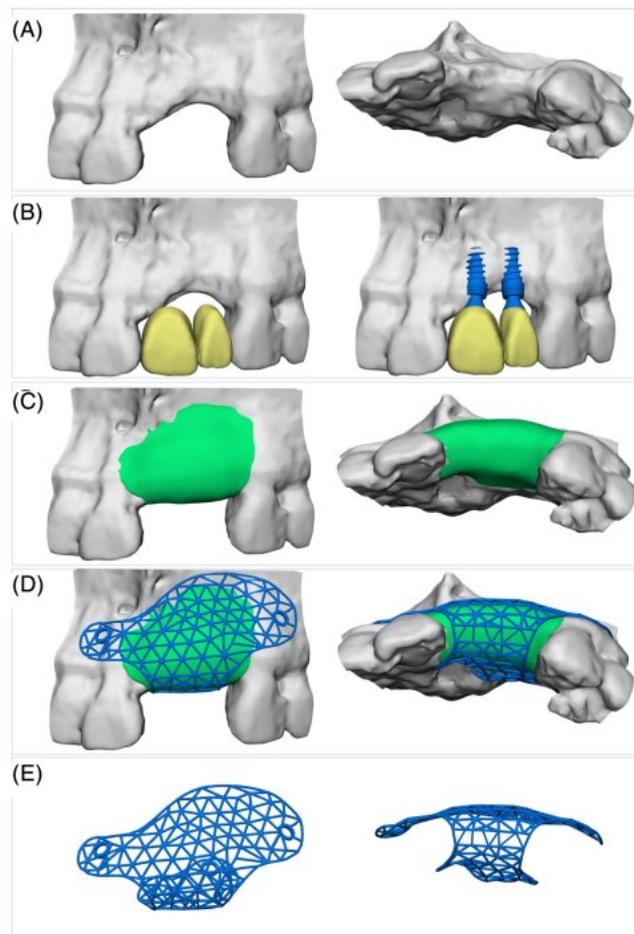
ricercando dei contatti occlusali appropriati<sup>59</sup>. Nel successivo posizionamento implantare viene tenuto conto, grazie a funzioni specifiche del software usato, della potenziale violazione delle distanze minime tra più impianti, impianti e denti adiacenti e strutture nobili come il nervo alveolare inferiore<sup>28</sup>.

Una volta definita la posizione della futura protesi e dei relativi impianti, attraverso dei software in grado di simulare la quantità di osso necessaria prevedendo in questo modo il volume osseo da acquisire, viene progettato il contorno osseo da rigenerare. In genere, in questa fase, viene considerata una zona di sicurezza compresa tra 1.5 e 5 mm circonferenziali ad ogni impianto in modo da assicurare all'impianto stesso un adeguato supporto osseo<sup>58,60</sup>. Considerata questa zona di sicurezza, il nuovo contorno osseo viene progettato analizzando anche l'anatomia della cresta alveolare residua e cercando il minimo aumento osseo richiesto, ai fini di ridurre l'invasività chirurgica. Una volta delineato il nuovo contorno osseo si procede alla fase di "overcontouring", che consiste nell'aumento di volume del contorno osseo appena delineato di circa 1.5 mm in tutte le direzioni, in modo tale da compensare l'eventuale crescita di tessuti molli tra la mesh e l'innesto.

Successivamente, avendo il contorno osseo definitivo, è possibile procedere al design della mesh. Questa fase può essere eseguita sia dall'odontoiatra che dall'azienda che produrrà la mesh. Nel definire il design della futura mesh viene delineato lo spessore di quest'ultima e scelto il diametro dei pori. Inoltre, i margini della mesh dovrebbero evitare di danneggiare le strutture importanti come denti adiacenti, nervi e vasi sanguigni ed essere ad almeno a 2 mm di distanza da queste strutture. La mesh dovrebbe essere progettata per adattarsi con precisione alla forma del contorno osseo e ingaggiare completamente i sottosquadri anatomici esistenti, in modo tale da avere una maggiore stabilità e ridurre il numero delle viti di fissaggio necessarie<sup>43</sup>. Infine, si procede al posizionamento dei fori per le viti di fissaggio attraverso i quali la mesh verrà stabilizzata in fase chirurgica.

Una volta approvato il design finale, la mesh viene prodotta tramite fusione laser selettiva e sottoposta ad eventuali procedure di trattamento superficiale.

Un esempio delle varie fasi della progettazione virtuale di una Ti-mesh è riportato nella figura 6<sup>45</sup>.



*Figura 6: Flusso di progettazione di una Ti-mesh. A) Modello tridimensionale del difetto osseo; B) Wax-up protesico e relativo posizionamento implantare; C) Ricostruzione del nuovo contorno osseo; D-E) Progettazione della Ti-mesh.*

#### **4.1.2 Procedura chirurgica**

Dopo aver infiltrato l'area da trattare con anestetico locale e vasocostrittore, si procede con un'incisione centro-crestale con tagli a rilascio verticale, seguita dall'innalzamento dei lembi a tutto spessore per esporre l'intero difetto osseo. Si identificano le emergenze dei nervi relativi all'area ed eventuali tessuti molli residui vengono rimossi per evitare l'interposizione del tessuto connettivo tra il sito ricevente e il materiale di innesto<sup>61</sup>. Il design del lembo viene eseguito in modo appropriato al singolo caso. In particolare, è possibile eseguire incisioni centro-crestali o un lembo a "poncho" dove viene effettuata un'incisione vestibolare parallela alla cresta alveolare che coinvolge le strutture muscolari e periostali per aumentarne mobilità. Successivamente, vengono effettuate due ulteriori

incisioni verticali relativamente lontane dal sito del difetto<sup>57</sup>. Dopo la rimozione del tessuto cicatriziale è possibile eseguire alcune perforazioni corticali per aumentare l'afflusso di sangue al futuro innesto<sup>62</sup>.

Successivamente, è possibile procedere al prelievo di osso autologo prelevando un blocco di corticale a livello dell'angolo mandibolare. Le osteotomie ossee possono essere eseguite attraverso strumenti piezoelettrici definendo un blocco di osso rettangolare, il quale può essere eventualmente fratturato con uno scalpello, se la quantità prelevata non fosse sufficiente, è possibile miscelare l'osso autologo con del biomateriale particolato<sup>58</sup>. Una volta che l'innesto osseo è pronto questo viene posizionato all'interno della mesh al di fuori della cavità orale, la griglia customizzata viene poi alloggiata in corrispondenza dell'area del difetto.

Successivamente, la mesh viene fissata attraverso delle viti di fissaggio in modo tale da aumentarne la stabilità. È possibile ricoprire la mesh con delle membrane in collagene riassorbibili o dei derivati piastrinici come il CGF "concentrated growth factors"<sup>7</sup>.

Infine, i lembi vengono passivizzati in modo da assicurare la chiusura passiva per prima intenzione della zona<sup>60</sup>. La sutura che segue questa fase viene eseguita al fine di ottenere la miglior gestione delle tensioni possibile nell'area dell'incisione e solitamente i lembi vengono suturati attraverso una sutura a materassoio profondo orizzontale in combinazione con dei punti staccati semplici più superficiali<sup>61</sup>.

Dopo l'intervento è possibile somministrare ai pazienti terapia antibiotica e antidolorifica associata a procedure meticolose di igiene orale. In questo caso è possibile utilizzare clorexidina sottoforma di collutorio e di gel applicato nella zona dell'intervento evitando di spazzolare l'area, riducendo in questo modo eventuali fonti di trauma.

Dopo un periodo di guarigione compreso tra 6 e 9 mesi, viene eseguita una nuova scansione CBCT per verificare il volume osseo rigenerato<sup>45</sup> e viene progettato un template chirurgico per l'inserzione guidata degli impianti utilizzando la stessa proiezione delle posizioni iniziali dei denti<sup>60</sup>. Nella fase di posizionamento implantare è necessario considerare una maggior difficoltà di asportazione della mesh rispetto ad altri tipi di membrane<sup>61</sup>.

Infine, nella pianificazione di questa procedura è opportuno tenere in considerazione i seguenti aspetti<sup>45</sup>:

- Una maggiore risoluzione della scansione CBCT è utile per ottenere dati accurati dell'osso alveolare, fattore determinante per la progettazione virtuale della mesh;
- Durante la modellazione virtuale, il valore di Threshold della scansione è una variabile critica per l'aspetto finale del contorno dei modelli tridimensionali;
- Il numero e i siti delle viti di fissaggio devono essere pianificati attentamente al fine di ottenere una migliore stabilità della mesh;
- Sono necessarie competenze chirurgiche e una corretta gestione delle complicanze per assicurare il successo della procedura.

## **4.2 Risultati clinici**

Per quanto riguarda i risultati clinici della tecnica, in letteratura sono presenti vari lavori relativi ad atrofie ossee riabilite con queste procedure.

In termini di volumi ossei guadagnati, uno studio di Chiapasco e collaboratori<sup>61</sup> ha valutato gli outcomes clinici della procedura su un campione di 41 soggetti.

In questo campione è stato riscontrato un guadagno di tessuto osseo medio di 4.78 mm con un range compreso tra 1.00 mm e 8.90 mm. In termini verticali invece, è stato osservato un guadagno di 6.35 mm con un intervallo che andava da 2.14 mm a 11.48 mm. Lo studio ha previsto anche l'analisi istomorfometrica delle aree riabilite con una miscela in rapporto 1:1 di innesto autologo e osso bovino. I risultati istologici hanno evidenziato l'assenza di segni di necrosi, fibrosi e infiltrazione ectopica di cellule adipose. Inoltre, il 77% del tessuto rigenerato era completamente calcificato o in fase di mineralizzazione o occupato da particelle di biomateriale suddivise nella seguente proporzione: 35.88% di nuovo osso lamellare, il 16.42% da tessuto osseo a fibre intrecciate, il 10.88% da matrice osteoide ed il 14.10% dai residui dell'innesto. Invece, il 22.72% dell'area rigenerata era costituita da spazi midollari. Infine, il 3.64% del tessuto esaminato era occupato da vasi sanguigni neoformati.

I dati emersi dallo studio descritto precedentemente, sono confermati anche da una recente revisione sistematica, che ha evidenziato che i guadagni ossei medi relativi alla PGBR, analizzati tramite CBCT sono di 4.3 mm a livello orizzontale (con un intervallo compreso tra 3.1 mm e 8.6 mm) e di 4.11 mm in altezza verticale (con un intervallo compreso tra 2.56 mm e 8.9 mm). Infine, per quanto riguarda la scelta tra il solo innesto

autologo o una miscela di osso autologo e biomateriale, vengono osservati parametri istomorfometrici simili tra le due opzioni<sup>1</sup>.

Oltre alle misurazioni appena descritte, possono essere effettuate delle misurazioni volumetriche al fine di avere una valutazione più completa dei volumi ossei rigenerati. In relazione a questo è opportuno introdurre i concetti di volume osseo pianificato (PBV), che è relativo all'aumento di osso volumetrico pianificato in fase di progettazione, volume osseo ricostruito (RBV), che è il volume di tessuto duro effettivamente rigenerato e viene misurato attraverso una CBCT postoperatoria, ed infine il volume osseo mancante (LBV), che è l'espressione della differenza tra il volume di osso pianificato e quello che è stato rigenerato. Da questi parametri poi è possibile ricavare anche il tasso di rigenerazione (RR%) corrispondente alla percentuale di RBV rispetto a PBV. Valutando questi parametri in relazione a procedure rigenerative eseguite tramite Ti-mesh, uno studio<sup>63</sup> ha ottenuto dei valori volumetrici pari a 984 mm<sup>3</sup> per quanto riguarda il PBV, 892 mm<sup>3</sup> in relazione al volume di osso effettivamente rigenerato (RBV) con una differenza tra i due di 92 mm<sup>3</sup> (LBV), volumi che hanno permesso il posizionamento implantare con adeguati valori di stabilità primaria. Da questi dati si evince che il tasso di rigenerazione complessivo è stato dell'89.04% mentre la restante quota, cioè il 10.96% dei tessuti rigenerati, era costituita da pseudo-periostio, cioè uno strato di tessuto connettivo che si interpone tra la mesh ed il sottostante innesto<sup>64</sup>.

In relazione al posizionamento implantare, nella review sopracitata<sup>1</sup> è stato riscontrato un tasso di fallimento prossimo allo 0.5% con un follow up medio di 32 mesi. Inoltre, considerando un carico protesico della durata di almeno 6 mesi, il tasso di sopravvivenza degli impianti è stato del 99%.

Un parametro che è importante valutare nei follow-up di questi pazienti, è la stabilità dei tessuti ossei rigenerati. Uno studio con un follow-up di 10-18 mesi, ha osservato il riassorbimento osseo di 16 siti dove era stata eseguita la procedura di GBR con mesh customizzate. Dopo il periodo di osservazione, i tessuti si sono dimostrati relativamente stabili con un riassorbimento medio di 77.88 mm<sup>3</sup> in termini volumetrici, che si sono tradotti in un riassorbimento osseo verticale medio di 0.09 mm e uno medio orizzontale di 0.41mm<sup>45</sup>. Questi dati coincidono anche con i dati registrati nello studio di Chiapasco, dove è stato riscontrato un riassorbimento osseo mesiale e distale medio, rispettivamente di 0.57 mm e 0.59 mm dopo 1 anno dal carico protesico.

Nonostante siano incoraggianti, gli outcomes appena descritti sono caratterizzati dall'assenza di follow-up a lungo termine.

In relazione a questo, uno studio del 2022 di Hartmann e collaboratori ha valutato i risultati a lungo termine della PGBR, eseguita su 21 pazienti monitorati per più di 5 anni. Il tasso di sopravvivenza implantare è stato del 97%. Anche la perdita di osso marginale è stata esaminata, ed è stato riscontrato un riassorbimento osseo sul lato mesiale di 0.13 mm e sul versante distale degli impianti di 0.13 mm, con dei valori di riassorbimento sul lato mesiale più marcati a livello mandibolare rispetto a quelli registrati a livello mascellare<sup>65</sup>.

In secondo luogo, sono stati valutati anche altri parametri quali ad esempio l'indice di sanguinamento (BOP). Questo indice è stato significativamente associato ai siti con riassorbimento osseo. Un'associazione significativa è emersa anche tra i siti che presentavano riassorbimento osseo marginale e suppurazione al sondaggio. Da questo risulta evidente l'importanza che le condizioni di salute perimplantare hanno sulla stabilità a lungo termine dei tessuti duri rigenerati.

Infine, l'accuratezza e la prevedibilità della tecnologia digitale sono di grande importanza per il successo in termini rigenerativi della PGBR. Attraverso l'utilizzo di software di analisi dei volumi, è possibile confrontare il volume osseo alveolare pianificato virtualmente ed il volume osseo rigenerato. Dall'analisi di questi due volumi uno studio ha riportato un tasso di accuratezza medio del 95.82%<sup>66</sup>, permettendo di quantificare in termini numerici l'accuratezza della tecnica. Questo, insieme agli altri studi riportati, costituisce un'ulteriore conferma della predicibilità PGBR.

Gli studi appena descritti sembrano dimostrare che le Ti-mesh personalizzate tramite tecnologia CAD-CAM, possano rappresentare un'opzione di GBR affidabile per la riabilitazione di creste edentule atrofiche in termini di guadagno osseo verticale e orizzontale, limitato riassorbimento osseo perimplantare e tasso di sopravvivenza degli impianti<sup>61</sup>. È necessario comunque sottolineare che se da un lato è possibile semplificare la procedura ricostruttiva grazie alla personalizzazione delle Ti-mesh, dall'altro lato manca ancora una standardizzazione delle procedure ed un consenso globale<sup>57</sup>. Tuttavia, follow-up di almeno 5 anni dimostrano che la tecnica della PGBR è associata a risultati affidabili nella rigenerazione di difetti complessi<sup>65</sup>.

### 4.3 *Pseudo-periostio*

Durante le procedure di GBR che prevedono l'uso di membrane non riassorbibili, si verifica comunemente la formazione tra la membrana e l'innesto di uno strato di tessuto connettivo, chiamato pseudo-periostio, che può essere osservato sopra l'osso appena formato.

Una classificazione di questo tessuto è stata proposta nel 2019 da Cucchi e collaboratori, valutando attraverso l'analisi istologica il tessuto connettivo che si formava durante le procedure rigenerative al di sotto di membrane non riassorbibili. Lo pseudo-periostio è stato classificato in 3 diverse tipologie in base alle macro e micro-caratteristiche<sup>64</sup>:

- Tipo 1: nessuno pseudo-periostio o uno strato di tessuto molle regolare con spessore inferiore a 1 mm;
- Tipo 2: uno strato di tessuto molle regolare di spessore tra 1 e 2 mm;
- Tipo 3: uno strato di tessuto molle irregolare e/o uno spessore maggiore di 2 mm.

La ragione clinica della presenza di pseudo-periostio è incerta, ma sono stati ipotizzati 5 diversi fattori che possono avere un ruolo nella formazione di questo tessuto<sup>43</sup>:

- Insufficiente capacità di esclusione cellulare della membrana barriera a causa della presenza di pori: il macro-diametro dei pori può rendere difficile ottenere l'isolamento selettivo da parte della membrana con conseguente crescita di tessuti molli al di sotto della mesh<sup>7</sup>;
- La risposta immunologica biologica locale: quasi tutti i biomateriali inducono una reazione infiammatoria tissutale che è caratteristica per ogni materiale. La reazione infiammatoria coinvolge principalmente i macrofagi che possono esprimere sia pattern pro- che antinfiammatori in base alle caratteristiche del materiale. Questi pattern sono definiti M1 (pro-infiammatorio) e M2 (antinfiammatorio). In base a questo concetto, il successo clinico di un biomateriale deve essere associato ad una "reazione tissutale M2" evitando qualsiasi reazione pro-infiammatoria che possa portare a una guarigione dei tessuti non fisiologica. La risposta immunitaria biologica termina con l'eliminazione del materiale estraneo attraverso la fagocitosi da parte dei macrofagi. Il titanio non può essere fagocitato e la risposta immunitaria che si sviluppa è chiamata "reazione da corpo estraneo" (FBR). L'endpoint di questa

reazione è l'incapsulamento del materiale estraneo mediante la formazione di tessuto fibroso (pseudo-periostio) che avviene tra 2 e 6 settimane.

Quindi, la presenza di pseudo-periostio dimostra che il titanio non è completamente inerte e genera sempre una risposta infiammatoria che termina con l'incapsulamento della mesh attraverso la formazione di tessuto connettivo, dove lo spessore del tessuto connettivo corrisponde all'attività fagocitaria<sup>67</sup>;

- Infezioni batteriche croniche: anche l'infiammazione cronica provoca una sovra-espressione di citochine pro-infiammatorie, influenzando negativamente i processi osteogenici e angiogenici in associazione con alti livelli di cellule T come segno di un processo infiammatorio non controllato. Inoltre, l'infezione provoca la produzione locale di esotossine che inducono la degradazione della matrice extracellulare compromettendo la rigenerazione ossea<sup>68</sup>;
- Il microambiente ipossico locale: l'area maxillo-facciale è prevalentemente costituita da osso piatto privo di tessuti midollari e, di conseguenza, povero di cellule staminali endogene, questo sottolinea l'importanza del periostio, con il relativo apporto di sangue e delle cellule staminali derivate da questo tessuto (PDSC). Inoltre, il processo di guarigione del difetto osseo, di solito avviene in un microambiente ipossico perché il trauma chirurgico compromette il sistema vascolare. L'ipossia può regolare la sintesi delle citochine e bassi livelli di ossigeno possono influenzare le prestazioni delle cellule staminali<sup>69</sup>.
- Micromovimenti tra innesto e membrana: la membrana svolge un ruolo essenziale nella stabilità del coagulo e per questo motivo le Ti-mesh vengono solitamente fissate tramite viti di fissaggio. L'adesione iniziale del coagulo e la stabilizzazione della ferita sono fattori chiave per ottenere una guarigione prevedibile della stessa. Infatti, la mancanza di stabilità primaria porta al micromovimento tra l'innesto e la mesh, fattore alla base dell'incapsulamento fibroso, aumentando così la formazione di pseudo-periostio<sup>21</sup>.

Secondo quanto appena descritto, possono essere adottate alcune strategie per limitare la formazione di pseudo-periostio.

Al fine di migliorare la capacità di esclusione cellulare della membrana, una membrana riassorbibile aggiuntiva può essere applicata sulla Ti-mesh. L'applicazione di membrane riassorbibili infatti è associata ad un tipo migliore di pseudo-periostio<sup>70,71</sup>.

Inoltre, considerato che anche l'infezione batterica può essere coinvolta nella formazione di tessuto connettivo al di sotto della membrana, è fondamentale adottare adeguati protocolli pre- e postoperatori al fine di ridurre il rischio di infezione.

Infine, il mantenimento dello spazio e la stabilità fornite dalla mesh hanno un ruolo essenziale nella formazione di pseudo-periostio e di conseguenza è fondamentale fissare la mesh attraverso un numero sufficiente di viti di fissaggio. Per ottenere maggiore stabilità anche il design della griglia è essenziale e per questo motivo la mesh dovrebbe adattarsi con precisione alla forma del difetto osseo e impegnare completamente i sottosquadri esistenti al fine di la stabilità della stessa<sup>43</sup>.

Nonostante diverse strategie possano essere applicate per ridurre la formazione di pseudo-periostio, questo processo sembra essere inevitabile, quindi si suggerisce di eseguire un "overcontouring" di 1.5 mm del volume osseo pianificato iniziale in fase di progettazione virtuale<sup>43</sup>.

Tuttavia, lo pseudo-periostio può svolgere un ruolo importante nella protezione dell'innesto osseo, nella prevenzione delle infezioni e dell'assorbimento, e alcuni autori presumono che lo pseudo-periostio possa aiutare la guarigione per seconda intenzione quando si verifica un'esposizione alla membrana. Di conseguenza, anche se la sua presenza corrisponde ad una mancanza di rigenerazione ossea rispetto al volume osseo pianificato; prendendo in considerazione gli ipotizzati aspetti positivi di questo tessuto, viene suggerito da alcuni autori di lasciare lo pseudo-periostio in posizione dopo la rimozione della mesh<sup>64</sup>.

#### ***4.4 Vantaggi delle Ti-mesh***

Oltre agli ottimi risultati clinici descritti nel paragrafo precedente, l'utilizzo di mesh customizzate presenta diversi vantaggi rispetto alle griglie in titanio tradizionali e agli altri tipi di membrane in commercio.

Lo scopo della GBR è quello di rigenerare tessuto osseo consentendo l'ingresso preferenziale degli osteoblasti nello spazio osteogenico attraverso una membrana barriera, la quale è fondamentale nel creare uno spazio osteogenico stabile. Se lo spazio osteogenico non fosse sufficientemente stabile, collaserebbe sotto la pressione del tessuto esterno, con il conseguente spostamento dell'innesto osseo e il mancato

raggiungimento del risultato clinico desiderato<sup>72</sup>. Sebbene, le membrane barriera tradizionali, sia riassorbibili che no (membrane in collagene e membrane in politetrafluoretilene espanso), abbiano ottime proprietà di isolamento, hanno scarse proprietà meccaniche e non forniscono un'adeguata ritenzione e protezione nelle procedure di rigenerazione ossea. Di conseguenza, quando le membrane barriera tradizionali vengono applicate a difetti ossei di grandi dimensioni è difficile ottenere una rigenerazione ossea adeguata e stabile, ed è facile generare dei micromovimenti che influiscono sull'afflusso di sangue e sulla stabilità dell'innesto. Quando l'osso alveolare presenta gravi difetti ossei verticali o orizzontali, molti studi clinici suggeriscono che la griglia in titanio mostri proprietà meccaniche e risultati osteogenici superiori rispetto alle altre membrane<sup>7</sup>: la loro rigidità garantisce il mantenimento dello spazio osteogenico opponendosi al collasso delle strutture circostanti, la loro elasticità previene la compressione della mucosa e la loro stabilità impedisce lo spostamento dell'innesto<sup>63</sup>. Inoltre, confrontando la stabilità dei tessuti duri in seguito a rigenerazione tramite Ti-mesh in un gruppo e tramite membrane in collagene in un altro, uno studio retrospettivo<sup>72</sup> ha evidenziato come i tessuti rigenerati con una membrana in titanio siano soggetti ad un riassorbimento osseo nelle direzioni verticale e orizzontale significativamente inferiore rispetto a quello del gruppo rigenerato utilizzando membrane in collagene. Nello specifico, dopo 6 mesi dall'intervento, il riassorbimento registrato per il gruppo rigenerato con membrane in titanio customizzate era del 23.40%, mentre quello relativo ai pazienti trattati con membrane in collagene era del 37.57%; con una situazione analoga dopo 1 anno dal carico protesico. Considerando questi dati si può concludere che le Ti-mesh potrebbero fornire uno spazio osteogenico stabile nella fase iniziale, consentendo ai processi rigenerativi di avvenire indisturbati e permettendo di conseguenza di mantenere i volumi rigenerati nella fase iniziale anche dopo 1 anno dal carico protesico dell'impianto<sup>72</sup>.

Un vantaggio delle mesh customizzate, è rappresentato dal fatto di avere una forma tridimensionale già definita, mentre le griglie in titanio convenzionali sono progettate come griglie planari. Di conseguenza, queste devono essere tagliate e piegate per adattarsi all'anatomia del difetto osseo considerando il volume dell'innesto nella zona. Questo processo risulta dispendioso in termini di tempo e richiede determinante abilità chirurgiche per eseguire tali procedure durante l'intervento. Inoltre, gli angoli e i bordi

delle aree che sono state piegate o tagliate possono causare lesioni alla gengiva ed esporre la membrana, portando potenzialmente a infezioni ed insuccessi della procedura di GBR<sup>73</sup>.

Di conseguenza, risulta evidente che una procedura di GBR eseguita con delle membrane customizzate, presenti tangibili vantaggi.

L'uso delle membrane customizzate infatti, nel primo studio a riguardo pubblicato da Ciocca e collaboratori, è stato associato a<sup>16</sup>:

- Riduzione dei tempi di intervento: il chirurgo non ha avuto bisogno di tagliare, piegare e adattare una griglia in titanio all'anatomia del difetto perché la Ti-mesh ha un design che si adatta già alla zona del difetto;
- Ridotto volume osseo aumentato: la tecnica della PGBR permette di ridurre il volume di osso da rigenerare perché il nuovo contorno osseo è progettato in relazione alle posizioni degli impianti futuri pianificate in fase di progettazione del caso. Questo permette di ridurre la quantità di materiale da innestare, riducendo anche l'entità del prelievo in caso di innesti autologhi. Le procedure convenzionali di aumento osseo in genere innestano più materiale di quanto richiesto per gli impianti;
- Miglioramento della qualità degli interventi: questa procedura previene variazioni inaspettate e sfavorevoli del volume di osso innestato, migliorando così la qualità complessiva dell'intervento.

Questi vantaggi sono stati confermati anche da uno studio comparativo tra mesh customizzate e quelle convenzionali. Dal confronto di due gruppi di pazienti composti rispettivamente da 13 soggetti ciascuno, è emerso che il gruppo trattato con mesh customizzate ha richiesto, per l'intervento chirurgico, in media 75 minuti contro i 111 richiesti dal gruppo trattato con mesh convenzionali che dovevano essere adattate al difetto in fase intraoperatoria. Quindi grazie ad una morfologia già delineata, l'intervento con le mesh customizzate ha portato ad una riduzione dei tempi chirurgici di 38 minuti, con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Anche le esposizioni postoperatorie sono state più frequenti nel gruppo dei pazienti trattati con griglie in titanio convenzionali, dove 3 pazienti su 13 (23.1%) hanno mostrato un'esposizione della griglia, evento verificatosi soltanto su un solo paziente su 13 (7.7%) nel gruppo trattato con mesh customizzate.

Infine, anche un numero medio inferiore di viti di fissaggio è stato necessario per stabilizzare le mesh customizzate rispetto alle viti usate per le griglie convenzionali. Infatti le Ti-mesh hanno richiesto mediamente un numero di viti pari a 1.31 mentre quelle convenzionali hanno richiesto in media 3.23 viti per essere fissate<sup>73</sup>.

Questo è dovuto al design della mesh customizzata che permette di ingaggiare i sottosquadri anatomici nell'area del difetto per ottenere una stabilità della membrana maggiore<sup>16</sup>.

Infine, le mesh customizzate offrono la possibilità di essere riempite con il materiale da innesto al di fuori del cavo orale<sup>61</sup>. In questo modo la procedura viene semplificata in quanto, avvenendo al di fuori della cavità orale, il chirurgo ha un miglior controllo del materiale innestato e della mesh durante tutte le fasi del riempimento della stessa.

In sintesi, dato il supporto di diversi articoli in letteratura, è possibile affermare che l'uso di mesh customizzate possa essere messo in relazione con diversi vantaggi, portando ad una semplificazione della procedura chirurgica e ad un aumento della predicibilità della rigenerazione ossea, la quale risulterà individualizzata in base alle esigenze cliniche del paziente. Nonostante questo, la PGBR con mesh customizzate non risulta priva di inconvenienti, tra cui, il principale, risulta essere il tasso di esposizione delle griglie che rimane non trascurabile.

#### ***4.5 Complicanze***

Come già introdotto nel paragrafo precedente, le Ti-mesh, nonostante i numerosi vantaggi, presentano alcune complicanze, tra cui la più comune e quella che suscita maggiore interesse, è il tasso di esposizione. L'esposizione della membrana ovviamente non è l'unico evento avverso che si può verificare. Infatti, possono insorgere complicanze definite chirurgiche e legate all'intervento stesso come dolore, emorragie, parestesie ed ematomi<sup>20</sup>.

Altre complicanze, sono relative alla guarigione dei tessuti dopo l'intervento e tra queste rientrano le esposizioni di membrana che, per frequenza, sono le principali.

I tassi di complicanze sembrano avere una correlazione con il tipo di membrane barriera utilizzato<sup>20</sup>. L'esposizione della membrana barriera, qualsiasi tipologia di membrana interessi, può compromettere l'esito della procedura rigenerativa, a causa della

contaminazione, causata da batteri provenienti dall'ambiente orale, della membrana esposta. Quando si utilizzano membrane non riassorbibili, la contaminazione batterica precoce di solito provoca infezioni post-chirurgiche e questo solitamente richiede la rimozione precoce della membrana barriera mentre, lo stesso evento ma riguardante membrane riassorbibili, di solito si traduce nel loro rapido riassorbimento, con la possibilità di riepitizzazione dell'area con guarigione per seconda intenzione<sup>20</sup>.

Per quanto riguarda le membrane non riassorbibili, il tasso di esposizione delle mesh in titanio è inferiore a quello delle membrane in PTFE, e se si dovesse verificarsene l'esposizione, non è necessario rimuovere immediatamente la griglia perché la presenza dei pori consente un corretto apporto vascolare ai tessuti sottostanti senza interferire con il flusso sanguigno, e inoltre, il rischio di superinfezione è scarso<sup>15</sup>. La presenza dei pori permette di mantenere un costante apporto sanguigno sia alla mucosa che all'osso durante la fase di rigenerazione. La struttura porosa, infatti, facilita i processi metabolici e la nutrizione dei tessuti. La sua importanza risulta evidente in quanto, utilizzando membrane prive di pori, nell'arco di 3 settimane il tasso di esposizione delle stesse aumenta considerevolmente<sup>7</sup>.

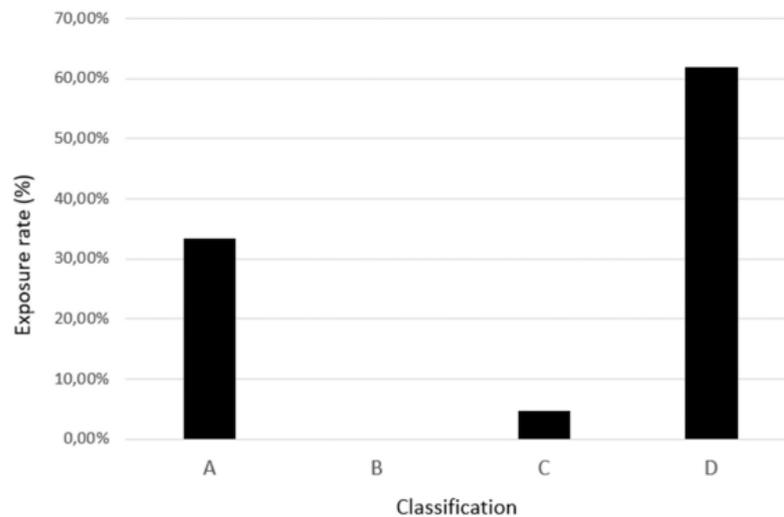
Nonostante inferiore, da una recente review, il tasso medio di esposizione delle mesh in titanio customizzate è comunque pari al 28%<sup>1</sup>.

In particolare, è possibile dividere le esposizioni con un cut-off temporale di 4 settimane, entro le quali le esposizioni vengono classificate come precoci mentre, superato quest'arco temporale, è possibile classificare questa complicanza come tardiva<sup>71</sup>.

Inoltre, le esposizioni possono essere classificate anche su base dimensionale secondo una classificazione proposta da Hartmann<sup>74</sup>:

- “A”: esposizione puntuale della mesh in titanio;
- “B”: esposizione della larghezza di un premolare;
- “C”: esposizione completa della mesh;
- “D”: nessuna esposizione della mesh;

in base a questa classificazione è possibile poi scegliere l'opzione di trattamento che si ritiene più idonea. Inoltre, secondo questa classificazione, in uno studio retrospettivo con follow-up maggiore di 5 anni, Hartmann ha riscontrato una maggiore incidenza delle esposizioni di tipo “A” rispetto agli altri tipi; come mostrato nel grafico 4<sup>65</sup>.



*Grafico 4: Tasso di esposizione, secondo la classificazione proposta da Hartmann, registrato su 21 pazienti con un follow-up maggiore di 5 anni.*

I fattori di rischio relativi a questa complicanza possono essere distinti in fattori di rischio relativi al paziente e fattori relati alla procedura stessa. Per quanto riguarda i fattori individuali, diversi fattori, sia sistemici che locali possono compromettere la capacità di guarigione del paziente, ne consegue che un'adeguata e attenta selezione del paziente risulta essere il primo passo per la prevenzione di complicanze.

Il fumo di sigaretta e la nicotina hanno mostrato un effetto deleterio sulla guarigione ossea e sull'osteointegrazione. A livello prognostico, il fumo aumenta significativamente il rischio di fallimento della terapia, in quanto l'effetto negativo del tabacco può influenzare anche la guarigione dei tessuti molli<sup>20</sup>.

Tuttavia, l'impatto del fumo riguardo il tasso di esposizione è controverso. Sebbene, ci sia grande consenso sull'effetto nocivo del fumo sulla guarigione dei tessuti molli<sup>75</sup>, alcuni studi non hanno riscontrato alcuna associazione tra l'abuso di tabacco ed il tasso di esposizione<sup>74,62</sup>. I risultati discordanti rispetto ad altri studi, tuttavia possono essere dovuti ad un adeguato consenso informato somministrato ai pazienti riguardo alla necessità di ridurre/evitare il fumo dopo l'intervento chirurgico e al numero limitato di pazienti degli studi presi in esame. Inoltre, sebbene questi due studi non abbiano riscontrato un'associazione positiva tra fumo e tasso di esposizione, in uno studio è stato verificato che, in caso di esposizione, i fumatori presentano un riassorbimento osseo significativamente maggiore rispetto ai non fumatori<sup>74</sup>. Per tanto, oltre all'elevato

consenso in letteratura sull'effetto negativo del fumo sulla guarigione dei tessuti molli<sup>20</sup>, quest'ultimo contribuisce a peggiorare le conseguenze di un'esposizione sugli esiti della procedura rigenerativa, quindi la gestione di questo aspetto assume un ruolo rilevante nel successo a lungo termine della GBR con qualsiasi tipologia di membrana.

Oltre al fumo, il diabete è un altro fattore di rischio tra quelli che possono influenzare la capacità di guarigione delle ferite del paziente. Negli studi precedentemente riportati, non è stata riscontrata una correlazione tra diabete e aumento del tasso di esposizione delle membrane; tuttavia, va specificato che in questi studi i pazienti in questione erano affetti da patologia diabetica controllata. Infatti, è opportuno precisare che la glicemia incontrollata nei pazienti con diabete ostacola le prime fasi della rigenerazione ossea, compromettendo l'ossificazione intramembranosa ed endocondrale<sup>20</sup>. Di conseguenza, come per il fumo, è fondamentale il controllo della patologia al fine raggiungere l'obiettivo rigenerativo prefissato.

Infine, un grosso impatto nell'incidenza di esposizione è esercitato da fattori locali legati alla gestione dei tessuti molli. La quantità della mucosa cheratinizzata, lo spessore del lembo, la tensione del lembo, il fenotipo dei tessuti molli, la morfologia del difetto osseo sottostante, la tipologia di sutura utilizzata per la chiusura della ferita e l'abilità chirurgica del clinico, sono tutti potenziali fattori che possono influenzare il tasso di complicanze relative ai tessuti molli<sup>75</sup>.

Riguardo la morfologia del difetto, in uno studio su un campione di 100 pazienti è stata riscontrata una tendenza di maggior incidenza delle esposizioni con l'aumentare dell'ampiezza mesio-distale del difetto<sup>76</sup>. Inoltre, anche la localizzazione del difetto è correlata alla prevalenza di questa complicanza. Nello specifico, una maggiore incidenza di esposizioni si verifica a livello mascellare<sup>61,77</sup>. Poiché la mucosa palatale non può essere rilasciata, il rilascio dei lembi è a carico esclusivamente del lembo vestibolare, portando ad un conseguente "assottigliamento" e potenziale riduzione della vascolarizzazione dello stesso. Al contrario, le incisioni di rilascio nella mandibola possono essere equamente distribuite su entrambi i lati, vestibolare e linguale, evitando un eccessivo assottigliamento dei tessuti<sup>61</sup>.

Oltre all'accurata selezione dei pazienti e alla gestione dei tessuti molli, sono disponibili diverse strategie terapeutiche per ridurre il tasso di esposizioni. Alcuni autori hanno valutato l'uso di membrane barriera associato alle mesh in titanio. Nonostante l'assenza

di una significatività statistica, in uno studio comparativo tra mesh customizzate associate o meno a membrane in collagene, è stato riscontrato un tasso di esposizione inferiore quando è stata utilizzata una membrana riassorbibile (6.7%) rispetto all'utilizzo della sola mesh (26.7%)<sup>71</sup>, lo stesso riscontro è stato ottenuto anche in una recente revisione della letteratura<sup>13</sup>.

Oltre all'uso di membrane in collagene, è stato proposto anche l'utilizzo di derivati piastrinici associati alle mesh customizzate. L'uso di concentrati piastrinici è stato correlato con rilevanza statisticamente significativa alla riduzione del tasso di esposizioni delle membrane, esposizione che, in alcuni studi, non si verificava se alla mesh veniva associato l'uso di emoderivati come il PRF. Da questi dati, l'uso dei concentrati piastrinici può essere raccomandato in associazione alle Ti-mesh al fine di ridurre l'incidenza delle esposizioni e migliorare i processi di guarigione<sup>62</sup>.

Inoltre, come descritto in precedenza, la gestione del lembo risulta essere fondamentale per ridurre il rischio di esposizioni della griglia. È necessario manipolare molto delicatamente i tessuti molli. La forma e l'estensione del lembo devono garantire l'assenza di tensione e la chiusura primaria della ferita. Per raggiungere questi obiettivi alcuni studi suggeriscono il lembo a "poncho"<sup>57</sup> già descritto in precedenza. Inoltre, per ridurre il rischio di complicanze postoperatorie, è importante che i biomateriali rigenerativi siano accuratamente stabilizzati e adeguatamente coperti dai tessuti molli, il che richiede un'adeguata gestione del lembo e una sutura precisa.

Infine, dovrebbe essere stabilito un rigoroso protocollo asettico per ridurre al minimo l'incidenza di infezioni postoperatorie. Sebbene ci siano informazioni limitate sul beneficio degli antibiotici sistemici nel ridurre le complicanze a seguito di procedure rigenerative ossee, gli antibiotici postoperatori sono solitamente prescritti empiricamente, a causa della possibilità di contaminazione dei biomateriali impiegati<sup>20</sup>.

#### ***4.5.1 Management clinico e conseguenze delle esposizioni di membrana***

Per quanto concerne il trattamento delle esposizioni, in letteratura non è presente un protocollo standardizzato; quindi, la strategia terapeutica cambia a seconda dell'autore che la propone. Hartmann, propone una strategia di trattamento in base alle dimensioni dell'esposizione: piccole esposizioni ("A") vengono trattate con agenti antinfettivi come

l'applicazione topica di gel di clorexidina e risciacqui con la medesima sostanza. Esposizioni più grandi ("B") vengono trattate allo stesso modo per almeno 4 mesi e, in caso di esposizione completa della griglia ("C"), viene eseguita una rimozione prematura della mesh<sup>74</sup>. Il trattamento tramite clorexidina, risulta essere quello più diffuso in letteratura<sup>15</sup>, anche se alcuni autori suggeriscono un trattamento che prevede la rimozione delle parti esposte<sup>57</sup> o dei possibili spigoli vivi della mesh e l'applicazione di minociclina topica sulla ferita per promuovere la guarigione dei tessuti molli<sup>72</sup>.

Tuttavia, sebbene manchi un protocollo standardizzato e il tasso d'incidenza delle esposizioni di membrana sia abbastanza elevato, è opportuno sottolineare come il verificarsi di questo evento raramente comprometta l'esito della procedura rigenerativa: quando questo evento si verifica ma l'innesto è stato sufficientemente stabilizzato dall'osso neoformato, l'integrità dei tessuti rigenerati viene garantita e questo permette di evitare superinfezioni. Questo è dovuto alla presenza di pori nella mesh, i quali svolgono un ruolo cruciale nella vascolarizzazione dell'innesto e ne consentono l'igiene<sup>1</sup>.

Infatti, eventuali esposizioni riportate in diversi studi, non hanno influenzato il risultato finale, poiché l'inserimento dell'impianto è stato possibile in tutti i casi<sup>76</sup>. È opportuno comunque evidenziare che l'esposizione, in alcuni pazienti, è associata ad una perdita di volumi ossei ma, questa perdita, nella maggior parte dei casi non risulta marcata a tal punto da compromettere il risultato finale. Nello studio di Chiapasco sopracitato, l'eventuale perdita ossea è stata gestita adottando impianti più corti rispetto a quelli inizialmente programmati e, solo in un sito su 53 siti trattati è stato impossibile eseguire la terapia implantare, in seguito a rimozione precoce della mesh e la perdita ossea rilevante<sup>61</sup>.

Inoltre, è interessante notare come, a livello istologico, i siti dove si verificano esposizioni, presentino caratteristiche morfologiche simili a siti guariti in modo fisiologico, con composizioni percentuali di osso neoformato comparabili, di conseguenza, questo evento sembra non influenzare significativamente la composizione istologica dei tessuti neoformati<sup>41</sup>.

Inoltre, questa complicanza, sembra avere un impatto differente a seconda del periodo temporale in cui si verifica. Nella fase di guarigione avanzate, quando il tessuto è già formato, probabilmente non influisce in modo significativo sul processo di guarigione<sup>41</sup>.

Infine, è necessario puntualizzare che, in caso l'esposizione abbia causato un'infezione del sito, è prevista la riapertura dell'area, il recupero della membrana barriera e del biomateriale sotto abbondante irrigazione e la prescrizione di antibiotici sistemici<sup>20</sup>.

In conclusione, la riduzione delle complicanze chirurgiche è correlata a vari fattori, la maggior parte dei quali possono essere controllati. Tali procedure dovrebbero comunque essere eseguite solo da chirurghi con formazione ed esperienza appropriate in tali tecniche e solo dopo un'accurata anamnesi del paziente con l'individuazione dei fattori di rischio che potrebbero pregiudicare l'esito dell'intervento. Contestualmente, risulta evidente che il controllo postoperatorio del paziente sia sul breve che sul lungo termine, risulta essenziale nella prevenzione di questi eventi avversi.

## 5. STUDIO SPERIMENTALE

### 5.1 *Introduzione*

Un volume osseo adeguato è un prerequisito essenziale per una prognosi prevedibile lungo termine nell'implantologia dentale, in quanto assicura il successo, la funzione e l'estetica dei restauri protesici supportati dai relativi impianti. Sebbene molti studi abbiano confermato l'affidabilità di impianti corti per riabilitare mandibole e mascelle atrofiche, il volume osseo residuo spesso non è sufficiente per posizionare gli impianti dentali secondo i criteri dell'implantologia protesica. Pertanto, il ripristino di un'adeguata quantità di osso e di un adeguato volume osseo, diventa dirimente per consentire un corretto posizionamento implantare<sup>63</sup>.

Per ripristinare volumi ossei adeguati, sono state proposte diverse tecniche ricostruttive, tra cui innesti ossei autogeni, osteogenesi da distrazione e la rigenerazione ossea guidata, ovvero la GBR. Tra queste, le procedure di GBR sono tra le più documentate. A seconda dell'entità e/o del tipo di difetto (orizzontale e/o verticale), la GBR può essere eseguita utilizzando particelle ossee autologhe o biomateriali, in associazione con membrane riassorbibili o non riassorbibili<sup>61</sup>.

Tuttavia, l'uso di membrane riassorbibili, a causa della loro insufficiente capacità di mantenimento dello spazio, potrebbe risultare inadeguato per difetti verticali rilevanti. Al contrario, le membrane non riassorbibili, come le membrane in PTFE rinforzato in titanio, hanno una buona capacità di mantenimento dello spazio ma, in caso di esposizione, sono soggette ad un rischio di infezione elevato con successiva perdita parziale o totale del tessuto osseo rigenerato.

In alternativa alle membrane in PTFE, le griglie in titanio presentano eccellenti proprietà meccaniche: la loro rigidità assicura il mantenimento dello spazio al di sotto della griglia stessa e impedisce il collasso dei tessuti circostanti, la loro elasticità impedisce la compressione della mucosa e la loro stabilità impedisce lo spostamento dell'innesto. Nonostante questo, le griglie in titanio convenzionali si trovano in commercio sottoforma di piastre planari, le quali devono essere tagliate e piegate per essere adattate alla morfologia del difetto osseo attraverso una procedura che risulta essere dispendiosa in termini di tempo ed è richiesta una notevole abilità del chirurgo per adattare la griglia al

contorno osseo. Inoltre, eventuali spigoli vivi della griglia creati in fase di modellazione e i bordi stessi che sono stati piegati o tagliati, possono traumatizzare la gengiva, perforare i tessuti molli ed esporre la griglia, portando potenzialmente a infezioni e fallimento finale della procedura di rigenerazione ossea guidata<sup>63</sup>.

Con lo sviluppo di tecnologie CAD/CAM (computer-aided-design/computer-aided-manufacturing), è possibile effettuare un'accurata pianificazione preoperatoria e progettare virtualmente eventuali manufatti protesici o dispositivi medici che vengono prodotti tramite tecnologie CAM. Infatti, attraverso macchinari di diverse tipologie, le tecnologie CAM permettono di ottenere rapidamente i manufatti progettati. Data la maggiore velocità di produzione di questi sistemi rispetto alle procedure analogiche, è stato introdotto il concetto di prototipazione rapida (RP). Negli ultimi anni, tra le tecniche per la produzione dei modelli progettati in fase CAD, è subentrata la stampa 3D mediante la tecnica additiva del SLM "sintered laser melting" o fusione laser selettiva<sup>23</sup>.

La metodica SLM facilita la produzione di microstrutture o strutture irregolari e complesse<sup>73</sup> e grazie a questa tecnologia, è stata recentemente introdotta una nuova generazione di griglie in titanio: nota con il nome commerciale di Ti-mesh. Le Ti-mesh vengono progettate e prodotte attraverso tecnologia CAD/CAM che permette una personalizzazione della griglia, in modo da ottenere il preciso adattamento della stessa ad un difetto osseo irregolare<sup>57</sup>. La nuova generazione di membrane customizzate è stata associata a diversi vantaggi quali, la produzione di mesh con bordi lisci, un migliore adattamento al difetto osseo e la possibilità di includere modifiche basate sulle caratteristiche anatomiche del difetto e le necessità a livello protesico del paziente creando in questo modo una mesh individualizzata sul singolo paziente. Ulteriori vantaggi potrebbero consistere in una diminuzione dei tempi operatori e una riduzione dell'invasività chirurgica<sup>55</sup>.

Nonostante i vantaggi appena descritti, queste nuove membrane non sono esenti da svantaggi clinici quali la difficoltà della procedura chirurgica che, sebbene risulti semplificata, richiede un alto grado di esperienza in procedure rigenerative ed il tasso di esposizione che, a seconda degli studi presi in esame, ancora non è trascurabile.

## **5.2 Obiettivo dello studio**

L'obiettivo dello studio è valutare i risultati clinici di una nuova generazione di membrane in titanio customizzate tramite tecnologia CAD-CAM, note commercialmente con il nome di Ti-mesh.

In particolare, è stato valutato l'impatto dell'integrazione delle tecnologie CAD-CAM sulle tecniche di rigenerazione ossea guidata, andando ad analizzare, attraverso la misurazione di specifici parametri clinici e la considerazione di diversi fattori, gli aspetti della procedura che ne costituiscono i vantaggi e gli aspetti che invece ne rappresentano i limiti.

## **5.3 Materiali e Metodi**

### ***Criteri di selezione***

I partecipanti considerati idonei per questo studio sono pazienti adulti, di età pari o superiore a 18 anni, i quali avevano necessità di trattamento implantare in presenza di una cresta alveolare edentula estremamente atrofica nella mandibola o nella mascella, che richiedeva quindi il ripristino di volumi ossei sufficienti per effettuare la terapia implantare. L'anamnesi dei pazienti non ha mostrato controindicazioni sistemiche o locali per la terapia chirurgica. Lo studio è stato condotto in piena conformità con i principi etici, compresa la Dichiarazione di Helsinki, e ogni partecipante ha dato il consenso scritto secondo questi principi.

### ***Protocollo clinico***

Il protocollo clinico usato nello studio è diviso in 2 fasi distinte ma allo stesso modo interdipendenti: una fase di pianificazione virtuale e una fase chirurgica

### ***Pianificazione virtuale***

La fase di pianificazione virtuale può essere suddivisa in 3 sottofasi: la fase di acquisizione dei dati, la fase di elaborazione dei dati e la fase di produzioni dei manufatti progettati virtualmente.

La fase di acquisizione dei dati ha previsto per tutti i pazienti l'esecuzione di una CBCT preoperatoria (tempo 0= T0) (dimensione Voxel: 0.4 mm, 85 KV, 35 mAs) al fine di raccogliere informazioni relative ad entrambe le arcate mascellari e avere un'accurata valutazione della morfologia dell'area del difetto osseo. I dati DICOM "Digital Imaging and Communication in Medicine" derivati dalla CBCT sono stati convertiti in file STL "Standard Triangulation Language" utilizzando il software RealGUIDE (3DIEMME) in modo tale da ottenere una ricostruzione tridimensionale multiplanare.

Inoltre, è stata acquisita un'impronta ottica digitale (Trios 4 3Shape) di ciascun paziente per ottenere informazioni sulle arcate dentali e sui tessuti molli.

Nella fase di elaborazione dati, i file STL relativi all'impronta digitale sono stati importati nel software RealGUIDE e sono stati poi abbinati e sovrapposti ai dati derivati dalle CBCT utilizzando dei punti di repere anatomici quali ad esempio le cuspidi degli elementi dentali. Con questa procedura, è stato possibile ottenere un modello 3D completo dove le informazioni derivate dallo scanner intraorale sono combinate con quelle ottenute dalla CBCT. Quindi, il modello così ottenuto combina le informazioni relative al difetto osseo e alle strutture nobili ad informazioni sulle arcate dentali e sui tessuti molli, restituendo modello tridimensionale più preciso delle strutture d'interesse.

Utilizzando il software RealGUIDE, è stato eseguito un wax-up protesico sul modello 3D precedentemente descritto, con l'obiettivo di ottenere un posizionamento ideale dei denti stabilendone la disposizione, il profilo di emergenza tenendo in considerazione i criteri estetici ideali. In questa fase viene considerato anche l'aspetto oclusale definendo i rapporti con l'arcata antagonista ricercando dei contatti oclusali appropriati. Se necessario, inoltre, può essere eseguita anche una pianificazione ortodontica. Una volta ottenuto un modello 3D ideale del futuro restauro protesico, è possibile progettare la pianificazione implantare.

La pianificazione implantare è stata eseguita utilizzando il software RealGUIDE. La posizione degli impianti è stata definita in base alla wax-up protesico progettato in precedenza e, in questo studio, sono stati utilizzati impianti con un diametro di 4 mm (Thommen Medical) e una lunghezza stabilita a seconda del singolo caso.

Dopo aver pianificato la posizione dell'impianto, è stato possibile progettare il nuovo contorno osseo. la morfologia e il volume della futura ricostruzione sono stati delineati utilizzando il software Geomagic (Geomagic, North Carolina). Il nuovo contorno osseo

è stato progettato in base alla posizione dell'impianto e all'anatomia della corticale ossea adiacente al difetto. La progettazione basata sulla posizione dell'impianto è fondamentale per evitare innesti ossei dove non necessari. Quando è stato definito un design osseo ritenuto adeguato, il volume osseo pianificato deve essere aumentato di volume di 1 mm in tutte le direzioni (overcontouring) per compensare la formazione biologica di pseudo-periostio.

Successivamente, sulla base del nuovo contorno osseo, si procede al design della mesh utilizzando il medesimo software (Geomagic). La progettazione della mesh è stata eseguita dall'azienda produttrice secondo le indicazioni del clinico. In questa fase è necessario modellare il bordo esterno della mesh in modo tale da posizionarlo almeno a 1.5/2 mm di distanza dai denti adiacenti e dalle strutture nobili vascolari e nervose. Il bordo della mesh dovrebbe essere progettato il più rotondo possibile per ridurre la possibilità di danneggiare i tessuti molli e gli angoli acuti dovrebbero essere evitati. In questo studio è stato scelto uno spessore della mesh di 0.35 mm, ma dopo le procedure di trattamento e lucidatura superficiali, il valore dello spessore è diminuito da 0.35 mm a 0.25 mm. Durante la progettazione della Ti-mesh, è necessario scegliere anche la dimensione dei pori della griglia e in questo protocollo clinico la dimensione dei pori è variata da 1 mm a 2 mm a seconda del singolo paziente. Infine, i fori per le viti di fissaggio sono stati aggiunti al modello virtuale della mesh. In questa fase è opportuno prestare attenzione alla posizione dei medesimi fori, che devono essere posizionati in maniera funzionale per consentire al chirurgo di fissare facilmente la mesh alle ossa mascellari durante l'intervento. Inoltre, è importante non posizionare i fori troppo apicalmente nelle aree palatali o linguali per evitare un eccessivo allungamento del lembo altrimenti non necessario.

Infine, l'ultima fase della pianificazione virtuale, prevede la realizzazione della struttura progettata. In questo studio, la mesh customizzata è stata prodotta tramite fusione laser selettiva utilizzando una lega di titanio di grado medico (Ti6Al4V).

Una volta realizzata, quest'ultima è stata sottoposta a procedure di lucidatura per ottenere una superficie esterna il più liscia possibile e la superficie interna è stata sottoposta a procedura di sabbiatura per avere un adeguato valore di microporosità.

La produzione della griglia customizzata e le relative procedure di lucidatura e sabbiatura sono state eseguite dall'azienda produttrice, mentre la sterilizzazione è stata eseguita dal team odontoiatrico.

Infine, dopo l'intervento chirurgico e un periodo di guarigione compreso tra 6-9 mesi, è stata eseguita una nuova CBCT per verificare il volume osseo rigenerato e pianificare definitivamente il posizionamento implantare, prendendo come riferimento la progettazione virtuale eseguita nelle fasi iniziali.

Sulla base del progetto ottenuto, viene poi prodotto un template chirurgico per l'inserzione implantare tramite chirurgia guidata.

### ***Protocollo chirurgico***

Prima di iniziare l'intervento chirurgico sono stati verificati i livelli di igiene orale dei pazienti, controllando lo stato di salute dei tessuti molli. Per ogni paziente è stata effettuata una somministrazione antibiotica un'ora prima dell'intervento e tutti gli interventi sono stati eseguiti in regime di sedazione cosciente intravenosa.

Per prima cosa sono stati adottati protocolli di disinfezione della cavità orale attraverso sciacqui con collutorio contenente clorexidina con concentrazione allo 0.12%. Successivamente, prima di iniziare l'intervento chirurgico, è stata eseguita anche la disinfezione della cute del terzo inferiore del viso.

Una volta eseguite le procedure di disinfezione, l'area del difetto da trattare è stata infiltrata con anestetico locale con vasocostrittore.

Tramite una penna dermografica, sono state poi disegnate le future linee di incisione. In questo studio è stata eseguita una linea di incisione centro-crestale combinata con opportune incisioni di rilascio verticali e tecniche di preservazione della papilla quando necessarie. Una volta definite le linee d'incisione, la mucosa è stata incisa mediante bisturi con lama 15C e tramite appositi scollaperiostio sono stati sollevati dei lembi muco-periostali in modo tale da esporre l'area del difetto. Eventuali residui cicatriziali in corrispondenza del difetto osseo sono stati rimossi con strumenti piezoelettrici (Mectron Piezosurgery, Mectron).

Ottenuta un'esposizione del sito ottimale è stato poi verificato il fitting della Ti-mesh (New Ancorvis).

Accertato che la mesh si adattasse in maniera ottimale all'area di interesse, è stato poi effettuato il prelievo dell'osso autologo del paziente. La sede del prelievo è stata

identificata per tutti i pazienti in corrispondenza della linea obliqua esterna del corpo mandibolare: una volta esposta l'area, avvalendosi di strumenti piezoelettrici si sono definite le linee di osteotomia ed è stata prelevata quindi una porzione di osso autologo. Successivamente, il frammento osseo è stato tritato tramite un tritura-osso (R. Quentin, Hu-Friedy), per ottenere un composto particolato. Nel caso in cui la quantità di osso autologo non fosse stata sufficiente, è stato effettuato un ulteriore prelievo di osso autologo tramite bone scraper. L'osso autologo particolato è stato miscelato con dell'osso bovino deproteinizzato (Bio-Oss, Geistlich), in maniera tale da ottenere una miscela con un rapporto osso autologo/biomateriale 50:50. Dalla medesima area del prelievo, utilizzando una siringa a punta smussa, è stato inoltre prelevato il sangue di origine midollare aggiungendolo poi alla miscela di osso autologo e biomateriale.

Prima di posizionare la mesh, è stata perforata la corticale in corrispondenza del difetto osseo tramite manipolo dritto usato a bassi giri, in maniera tale da aprire gli spazi midollari e aumentare lo stimolo rigenerativo della zona.

Aperti gli spazi midollari la mesh è stata riempita, al di fuori della cavità orale del paziente, con la miscela precedentemente ottenuta (autologo, osso bovino deproteinizzato e sangue del paziente), prestando attenzione a compattare il materiale innestato in modo tale da non lasciare spazi vuoti all'interno della mesh stessa. Questa è stata quindi posizionata nel sito e stabilizzata mediante delle viti di fissaggio (Stoma, Storz am Mark), inserite attraverso appositi fori presenti nella mesh. Una volta raggiunta la stabilità necessaria, eventuali spazi vuoti residui tra la griglia e la corticale ossea sono stati riempiti con la miscela di sangue, osso autologo e osso bovino e una membrana riassorbibile in collagene (Bio-Gide, Geistlich) è stata poi posizionata al di sopra della griglia fissandola tramite dei pin chirurgici, in modo tale ricoprire completamente la mesh.

Successivamente, con l'obiettivo di ottenere una chiusura per prima intenzione e priva di tensioni, i lembi sono stati allungati incidendo il periostio e le fibre muscolari superficiali. Una volta ottenuto l'allungamento del lembo necessario, al di sopra della membrana in collagene, sono state applicate delle membrane bioattive costituite da emoderivati quali i "concentrated grow factors" (CGF), ottenuti tramite centrifugazione del sangue del paziente (MEDIFUGE CGF, Silfradent).

Infine, l'intervento è stato ultimato con la chiusura dei lembi tramite una doppia linea sutura che ha previsto dei punti a materassoio orizzontale profondi associati a dei punti

staccati semplici superficiali, usando suture di vari diametri (5-0,6-0 e 7-0) a seconda delle necessità.

La terapia postoperatoria ha previsto l'assunzione di: amoxicillina (875 mg) e acido clavulanico (125 mg) due volte al giorno per 6 giorni, ibuprofene 600 mg due volte al giorno per 2 giorni e poi secondo necessità, e betametasone per 5 giorni con dosaggi decrescenti giornalmente da 4 mg a 0,5 mg. Sono stati raccomandati impacchi di ghiaccio intermittenti per le prime 2 o 3 ore dopo l'intervento chirurgico. Inoltre, i pazienti sono stati istruiti ad evitare l'uso dello spazzolino nell'area trattata per 1 settimana, ad usare collutorio con clorexidina (0,12%) due volte al giorno dal terzo giorno postoperatorio e ad applicare il gel contenente clorexidina sull'area della ferita due volte al giorno per 15 giorni. Inoltre, anche se nello studio non sono presenti pazienti fumatori, è stato comunque raccomandato di astenersi dal fumo per 15 giorni prima dell'intervento chirurgico e durante il periodo di guarigione postoperatoria.

#### 5.4 Risultati

| PZ N° ID | ETÀ   | FUMO | DIABETE | SESTANTE | PERIODO DI GUARIGIONE |
|----------|-------|------|---------|----------|-----------------------|
| 1        | 55    | NO   | NO      | IV       | 7                     |
| 2        | 68    | NO   | NO      | I        | 6                     |
| 3        | 56    | NO   | NO      | IV       | 6                     |
| 4        | 71    | NO   | NO      | I        | 8                     |
| 5        | 22    | NO   | NO      | III      | 6                     |
| Media    | 54.4  |      |         |          | 6.6                   |
| Dev. St. | 19.45 |      |         |          | 0.89                  |

*Tabella 1: Dati generali dei pazienti arruolati nello studio*

Un totale di cinque pazienti (due soggetti di sesso femminile, tre di sesso maschile) ha soddisfatto i criteri di inclusione precedentemente descritti ed è stato arruolato nello studio.

I soggetti in questione necessitavano di una riabilitazione protesica a supporto implantare in aree edentule, caratterizzate dall'assenza di volumi ossei sufficienti per assicurare un adeguato supporto agli impianti, richiedendo quindi una rigenerazione delle dimensioni verticali e orizzontali a fini di assicurare il supporto necessario.

I pazienti arruolati sono soggetti adulti di età compresa tra i 22 e i 71 anni (età media:  $54.4 \pm 19.45$  anni). Nessuno dei pazienti arruolati ha dichiarato abitudini tabagiche o di essere affetto da patologia diabetica in fase di raccolta dati anamnestica.

In relazione alle aree da trattare, queste erano così divise: in due casi le aree edentule si trovavano in corrispondenza del I sestante, in altri due casi l'area edentula coinvolgeva il IV sestante e solo in un caso la procedura ha riguardato il III sestante. Quindi il trattamento chirurgico è stato eseguito a livello mascellare in tre pazienti e in due pazienti a livello mandibolare. Infine, il periodo di guarigione è variato da un minimo di 6 mesi ad un massimo di 8 (periodo di guarigione medio  $6.6 \pm 0.89$  mesi).

I dati appena descritti sono riassunti nella tabella 1.

Nel corso dello studio sono stati rilevati i seguenti parametri, descritti nella tabella 2.

### ***Volume osseo pianificato “Planned bone volume”***

In fase di pianificazione virtuale, per ogni paziente è stato definito il volume osseo pianificato “Planned Bone Volume” (PBV), operazione svolta dall'azienda che ha progettato la griglia in base al progetto del contorno osseo delineato dal clinico. In questo studio il PBV medio è stato di  $963.00 \text{ mm}^3 \pm 408.84 \text{ mm}^3$ . Il valore minimo di PBV è stato pari a  $429.77 \text{ mm}^3$  mentre quello massimo a  $1327.90 \text{ mm}^3$ .

### ***Guadagno osseo orizzontale e verticale***

Per quanto riguarda il guadagno osseo orizzontale e verticale, dopo un periodo di guarigione medio di  $6.6 \pm 0.89$  mesi, sono stati valutati gli incrementi lineari in senso orizzontale e verticale del tessuto rigenerato. Le misurazioni sono state effettuate sulle sezioni coronali dei dati CBCT e sono stati registrati i seguenti valori:

- Guadagno osseo orizzontale medio:  $8.63 \pm 0.99$  mm, con un guadagno orizzontale minimo pari a 7.54 mm e uno massimo di 9.78 mm;
- Guadagno osseo verticale medio:  $5.59 \pm 1.33$  mm con un guadagno orizzontale minimo di 3.67 mm e uno massimo di 6.76 mm.

### ***Numero di viti di fissaggio richiesto***

Per il fissaggio delle mesh sono state necessarie dalle 2 alle 4 viti di fissaggio con un numero medio di viti pari a  $3.2 \pm 0.8$ .

### ***Complicanze***

Eventuali complicanze sono state classificate attraverso un criterio temporale che definiva precoci le complicanze avvenute entro le 4 settimane dall'intervento, e tardive le complicanze avvenute dopo questo intervallo di tempo.

Sono state registrate 2 complicanze in 2 pazienti distinti classificate come esposizioni, rispettivamente in corrispondenza del I e III sestante; quindi, tutte le esposizioni registrate sono avvenute a livello del mascellare superiore. Il tasso di esposizione dei pazienti inclusi nello studio è stato del 40%. L'esposizione avvenuta nel I sestante ha comportato la rimozione della griglia, procedura non necessaria nel caso dell'esposizione verificatasi nel III sestante.

### ***Posizionamento implantare***

In tutti i pazienti è stato possibile effettuare il posizionamento implantare dopo il periodo di guarigione definito in precedenza ( $6.6 \pm 0.89$  mesi). Le esposizioni, di conseguenza, non hanno compromesso la fase successiva, cioè il posizionamento degli impianti, in quanto in tutti i casi, anche in quelli con esposizioni, il volume osseo rigenerato è stato ritenuto sufficiente ad assicurare un adeguato supporto implantare. Non essendo stati registrati insuccessi, il tasso di successo della procedura è stato del 100%.

| PZ N° ID | PBV<br>[mm <sup>3</sup> ] | GUADAGNO OSSEO      |                   | VITI<br>DI<br>FISSAGGIO | ESPOSIZIONI |         | POSIZIONAMENTO<br>IMPLANTARE |
|----------|---------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------|---------|------------------------------|
|          |                           | ORIZZONTALE<br>[mm] | VERTICALE<br>[mm] |                         | PRECOCI     | TARDIVE |                              |
| 1        | 429.77                    | 7.54                | 3.67              | 4                       | NO          | NO      | SI                           |
| 2        | 1327.90                   | 9.78                | 6.76              | 3                       | NO          | NO      | SI                           |
| 3        | 1168.73                   | 9.46                | 6.55              | 4                       | NO          | NO      | SI                           |
| 4        | 1266.85                   | 8.63                | 6.24              | 3                       | SI          | NO      | SI                           |
| 5        | 621.74                    | 7.76                | 4.75              | 2                       | SI          | NO      | SI                           |
| Media    | 963.00                    | 8.63                | 5.59              | 3.2                     |             |         |                              |
| Dev. St. | 408.84                    | 0.99                | 1.33              | 0.8                     |             |         |                              |

*Tabella 2: Parametri clinici valutati nello studio.*

## **5.5 *Discussione***

Il presente studio ha descritto il flusso di lavoro digitale e i risultati clinici di una tecnica di rigenerazione ossea guidata eseguita con mesh in titanio customizzate realizzate mediante tecnologia CAD/CAM. Oltre a valutare ed esaminare gli aspetti relativi al tessuto rigenerato, è stata eseguita anche una valutazione riguardo i fattori che costituiscono dei vantaggi della procedura e i fattori che invece rappresentano delle criticità.

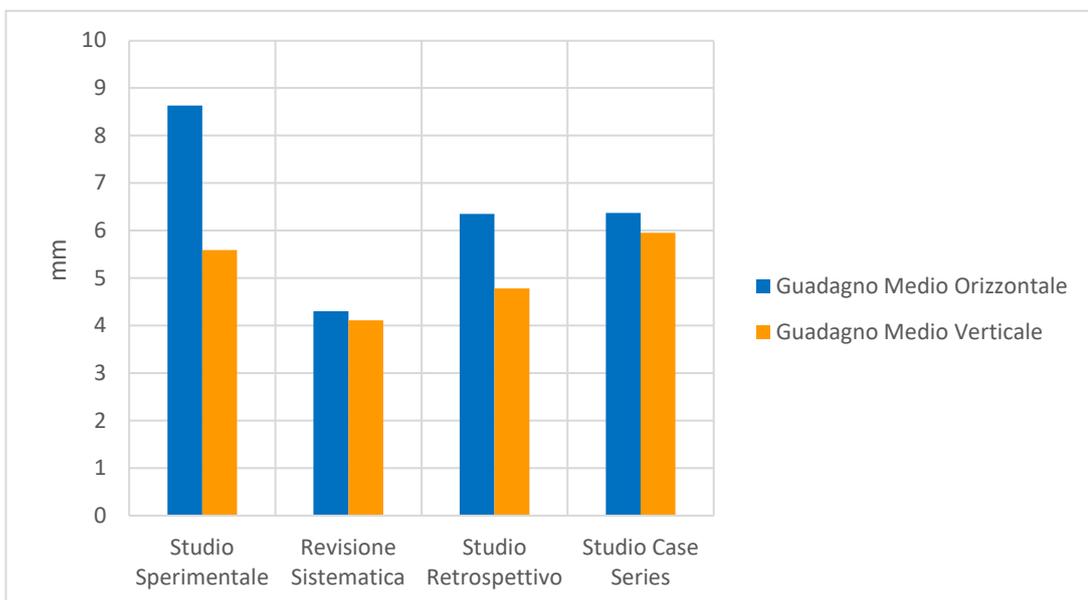
Uno dei principi sui quali si basa la PGBR, è quello di ottenere una rigenerazione ossea che sia personalizzata sulla base delle esigenze del singolo paziente. Questo aspetto risulta evidente dall'analisi del volume osseo pianificato (PBV) in fase virtuale. Infatti, questo parametro risulta diverso e specifico per ogni paziente, aspetto che riflette il lavoro di personalizzazione eseguito in fase preoperatoria. L'identificazione di un parametro come il PBV e lo studio virtuale del caso in fase preoperatoria, risulta essere un vantaggio anche per il clinico che ha modo di quantificare sia le difficoltà dell'intervento, ma anche altri aspetti come la quantità necessaria di osso autologo da prelevare durante la procedura, offrendo una stima più accurata al paziente dell'entità dell'intervento a cui dovrà sottoporsi.

Pianificazione virtuale che, con le tecnologie attuali ed il flusso di lavoro descritto nel paragrafo precedente, ha dimostrato essere molto precisa offrendo una stima accurata delle varie fasi dell'intervento. Un esempio dell'accuratezza della pianificazione virtuale è rappresentato dal fitting della mesh in fase di posizionamento, fattore che è risultato essere ottimale in ogni paziente. Grazie ad un design della membrana studiato prendendo in considerazione la morfologia del nuovo contorno osseo e la conformazione dell'osso residuo, la griglia customizzata ha mostrato la capacità di ingaggiare i sottosquadri anatomici che caratterizzavano l'area da trattare, offrendo in questo modo una stabilità passiva iniziale che ha guidato il clinico nell'individuare rapidamente la corretta posizione della mesh in fase di intervento. Questo fattore costituisce un'ulteriore prova della semplificazione in fase chirurgica derivata dall'utilizzo di una mesh customizzata, semplificazione invece assente quando si utilizzano griglie in titanio convenzionali che devono essere adattate in fase operatoria piegandole e tagliandole, allungando in questo

modo i tempi chirurgici e non riuscendo comunque ad ottenere un preciso adattamento della griglia al difetto osseo.

In termini lineari invece, il guadagno osseo orizzontale medio è stato  $8.63 \pm 0.99$  mm, con un range compreso tra un valore minimo pari a 7.54 mm e uno massimo di 9.78 mm; mentre il guadagno osseo verticale medio è stato di  $5.59 \pm 1.33$  mm con un guadagno orizzontale minimo di 3.67 mm e uno massimo di 6.76 mm. Questi valori hanno assicurato un adeguato supporto osseo ai fini del posizionamento implantare, possibile in tutti i pazienti. Inoltre, è opportuno mettere in evidenza che questi valori rappresentano l'espressione delle esigenze cliniche individuali dei vari pazienti, di conseguenza non dovrebbero essere interpretati come i guadagni verticali e orizzontali massimi ottenibili tramite l'uso di Ti-mesh, ma come i guadagni minimi necessari al posizionamento implantare in ogni paziente.

Confrontando i risultati ottenuti con quelli di altri studi in letteratura<sup>1,57,61</sup> riguardo le Ti-mesh, ma con un campione più popoloso di soggetti arruolati, gli outcomes del presente studio risultano simili a quelli degli altri studi (grafico 5).



*Grafico 5: Confronto relativamente agli incrementi lineari medi orizzontali e verticali con altri articoli presenti in letteratura*

Per ogni paziente, inoltre, è stato analizzato il numero delle viti di fissaggio necessarie per stabilizzare la membrana customizzata. Il numero medio delle viti necessarie è stato pari a  $3.2 \pm 0.8$ , ed è stato considerato sufficiente ad ottenere una buona stabilità della griglia in tutti i pazienti. Il numero di viti dovrebbe essere comunque scelto in base ad una serie di fattori quali la stabilità che la membrana presenta senza essere ancora fissata, la conformazione del difetto osseo e l'estensione della rigenerazione da effettuare. Da questo, può essere dedotto come un design della membrana studiato per ingaggiare i sottosquadri anatomici del difetto, sia essenziale per aumentare la stabilità della membrana stessa, riducendo in questo modo eventuali micromovimenti che si potrebbero generare tra la membrana e l'innesto e anche il numero di viti di fissaggio richiesto<sup>43</sup>. Infatti, un numero di viti di fissaggio inferiore è stato associato all'uso di mesh customizzate, rispetto al numero di viti richiesto per stabilizzare mesh tradizionali<sup>73</sup>. Riguardo questo, oltre al numero, è importante considerare anche la posizione dei fori attraverso i quali verranno fissate le viti. Infatti, durante gli interventi chirurgici eseguiti nello in questo studio sperimentale, una posizione troppo apicale dei fori di fissaggio è stata messa in correlazione ad una maggiore difficoltà nel posizionare la vite stessa, di conseguenza è opportuno che in fase di pianificazione virtuale, questo sia uno degli aspetti a cui prestare maggiore attenzione.

Per quanto riguarda le complicanze, in questo studio si sono registrate 2 esposizioni di membrana che corrispondo ad un tasso di esposizione del 40%, paragonabile a quello riportato da alcuni studi in letteratura<sup>61</sup>, ma inferiore a quello descritto da revisioni sistematiche (28%)<sup>1</sup>. Analizzando questo evento sotto diversi aspetti è possibile trarre alcune considerazioni.

In entrambi i casi l'evento è avvenuto entro il primo mese dall'intervento, quindi le esposizioni sono state classificate come complicanze precoci<sup>71</sup>. Nel primo caso l'esposizione è avvenuta nel primo sestante e, date le maggiori dimensioni, si è resa necessaria la rimozione della membrana stessa. L'altra esposizione è avvenuta nel terzo sestante e, secondo la classificazione proposta da Hartmann<sup>74</sup>, è stata classificata come esposizione puntiforme di tipo "A". In quest'ultimo caso, il trattamento con gel di clorexidina all'1% e collutorio alla clorexidina allo 0.12%, ha permesso di mantenere in buono stato i tessuti molli circostanti al sito esposto e, nel corso di alcuni mesi, è avvenuta una parziale riepitelizzazione della membrana con un processo di guarigione per seconda

intenzione, evitando la rimozione precoce della mesh. In questo caso, come protocollo di trattamento è stato quindi usato il più comune in letteratura, cioè quello a base di prodotti contenenti clorexidina<sup>1</sup>. Inoltre, questo conferma che, nel caso delle Ti-mesh, un evento avverso come quello delle esposizioni, non comporta necessariamente la rimozione della griglia stessa. Questo, potrebbe essere attribuito alla presenza dei pori che, in caso di esposizioni, permettono il mantenimento della vascolarizzazione alla zona e contemporaneamente consentono le manovre di disinfezione e di igiene orali<sup>1</sup>, le quali contribuiscono a mantenere sotto controllo la carica batterica in corrispondenza del sito diminuendo il rischio di sovrainfezione.

La differenza nella risposta dei tessuti molli in seguito all'evento avverso pone l'attenzione sulla predicibilità del trattamento nei casi di esposizione. In letteratura, i protocolli a riguardo sono diversi e non è presente un protocollo riconosciuto come gold standard da usare in queste situazioni. I protocolli proposti differiscono sotto diversi punti di vista: alcuni prevedono l'uso di prodotti a base di clorexidina da usare per periodi differenziati in relazione alle dimensioni dell'esposizione con eventuale rimozione della griglia in caso di esposizione totale della griglia<sup>74</sup>, mentre altri prevedono l'associazione tra la rimozione soltanto delle parti esposte della griglia e l'uso di clorexidina<sup>57</sup> o minociclina<sup>72</sup> applicate localmente. In questo studio il protocollo ha previsto il trattamento con gel a base di clorexidina in caso di esposizione di dimensioni ridotte e la rimozione della mesh in caso di esposizione più estesa. In entrambi i casi il posizionamento implantare è stato possibile e, di conseguenza, l'evento avverso non ha influenzato negativamente l'obiettivo della procedura, cioè rigenerare un volume osseo necessario all'inserzione implantare. Questo è in accordo con i risultati ottenuti da altri studi e riportati in alcune review<sup>1,15,61,63</sup>. Infatti, la deiscenza dei tessuti molli, nel caso delle Ti-mesh, raramente pregiudica il risultato finale, e questo è dimostrato anche dal fatto che analisi istologiche rilevano qualità e quantità dei tessuti comparabili tra siti soggetti ad esposizioni e siti guariti in assenza di eventi avversi<sup>41</sup>. Inoltre, da quanto emerso dallo studio, è possibile concludere che il protocollo di trattamento usato, che prevede un trattamento differenziale in base alle dimensioni, permette di trattare l'evento avverso con dei buoni risultati anche dal punto di vista della predicibilità, in quanto in entrambi i casi, dopo un periodo di guarigione opportuno, si sono mantenuti i volumi ossei necessari al posizionamento implantare, volumi ossei che sono uno degli outcomes

principali delle procedure rigenerative. Nello specifico, in caso di esposizioni di puntiformi o comunque di piccole dimensioni, l'applicazione di gel alla clorexidina abbinato con risciacqui con collutorio alla clorexidina porta a dei buoni risultati in termini di guarigione e difficilmente vi è la necessità di rimozione della griglia. Invece, in caso di esposizioni molto estese, è preferibile rimuovere la griglia in modo tale da non incorrere in un aumentato rischio di una sovrainfezione batterica, che comporterebbe la probabile perdita dell'innesto. A sostegno di questo è opportuno evidenziare che i risultati dello studio trovano correlazione con quelli di altri studi che hanno usato il medesimo protocollo, che nella maggior parte dei casi ha portato ad un esito positivo registrando una bassa percentuale di fallimento<sup>61,74</sup>. L'esposizione della griglia, in conclusione, non sembra essere un fattore prognostico negativo in grado di pregiudicare in maniera assoluta l'esito della procedura, tuttavia questo evento è correlato ad una perdita parziale di osso<sup>41</sup>. Questo, e la mancanza di un protocollo di trattamento riconosciuto come gold standard, rende necessario comunque adottare tutte le misure preventive al fine di ridurre il rischio di deiscenze dei tessuti molli.

La prevenzione delle esposizioni si basa in primis sull'identificazione dei pazienti maggiormente a rischio. Due dei fattori che incidono maggiormente nella guarigione dei tessuti molli e che possono ostacolare i processi rigenerativi, sono il fumo di sigaretta e il diabete non controllato<sup>20</sup>. Inoltre, il fumo di sigaretta è correlato ad una maggiore perdita ossea in caso di esposizione<sup>74</sup>. In questo studio, non essendo presenti pazienti fumatori o diabetici, non è stato possibile correlare questi due fattori con l'evento di esposizione di membrana. Tuttavia, risulta comunque fondamentale individuare i fattori in questione in fase anamnestica e somministrare loro un adeguato consenso informato riguardo alla necessità evitare il fumo prima e dopo l'intervento chirurgico.

Per diminuire il rischio di esposizione, alcuni studi hanno riportato risultati incoraggianti attraverso l'utilizzo aggiuntivo di membrane in collagene ed emoderivati, che comportavano una riduzione del tasso di esposizione statisticamente significativo<sup>62,71</sup>. In questo studio, sia una membrana in collagene aggiuntiva che una membrana in CGF "concentrated grow factors", sono state usate in associazione alla membrana customizzata. Nonostante questo, sono state comunque registrate due esposizioni, ma vista la mancanza di un gruppo controllo dove queste membrane non sono state applicate,

è impossibile definire l'influenza di questi due fattori aggiuntivi sul tasso di esposizione registrato nello studio.

Altro aspetto da considerare riguardo all'esposizioni, è la localizzazione di quest'ultime. Entrambe sono avvenute a livello mascellare, trend che rispecchia i risultati di alcuni lavori in letteratura<sup>61,77</sup>. Questa evidenza è probabilmente dovuta alla diversa possibilità di gestione dei tessuti molli nel mascellare rispetto alla mandibola. Infatti, l'allungamento dei lembi, fattore imprescindibile per ottenere una chiusura per prima intenzione e assenza di tensioni, nella mandibola può essere gestito sia a livello vestibolare che a livello linguale. Nell'arcata superiore invece, il lembo palatale non può essere allungato e, di conseguenza, la passivazione dei tessuti molli è a carico esclusivamente del lembo vestibolare, aumentando le probabilità di un eccessivo assottigliamento del lembo che ne riduce la vascolarizzazione, causa di un aumentato rischio di esposizione. L'importanza della possibilità di gestire adeguatamente i tessuti molli è confermata anche dalle caratteristiche dei pazienti dello studio: nessun paziente ha riportato fattori causali quali fumo o diabete. Inoltre, per tutti i pazienti è stato seguito il medesimo protocollo, quindi, uno dei fattori principali che ha costituito un elemento differenziale tra i pazienti è stato appunto quello della localizzazione dell'esposizione. Questa evidenza sembra confermare che, a parità di altri fattori quali assenza di fumo, diabete e medesimo protocollo seguito, il fattore che ha maggior influenza sul rischio di esposizione è la localizzazione del difetto osseo. Potrebbe essere ipotizzata una correlazione tra l'ampiezza mesio-distale del difetto ed il tasso di esposizione<sup>76</sup>. Correlazione comunque non riscontrata nello studio, in quanto gli eventi avversi in questione sono avvenuti in due pazienti caratterizzati da valori di PBV diversi tra loro (rispettivamente 1266.85 mm e 621.74 mm), ma nessuno dei due pazienti era il paziente che necessitava del maggior volume osseo da rigenerare (1327.90 mm).

Infine, come già descritto, il posizionamento implantare è stato possibile in tutti i casi, in quanto il nuovo tessuto osseo rigenerato, è stato sufficiente ad assicurare un supporto osseo adeguato ai futuri impianti. Quindi il tasso di successo della procedura è stato del 100%, risultato compatibile a quello di altri studi in letteratura che presentano simili tassi di successo<sup>1</sup>.

Uno degli obiettivi dello studio è stato quello di valutare i vantaggi e gli svantaggi dell'uso di membrane in titanio customizzate. In altri studi queste membrane sono state associate

a diversi vantaggi rispetto alle griglie in titanio convenzionali, come il minor tempo richiesto per l'intervento ed il minor tasso di esposizioni<sup>73</sup> ma, in questo studio, l'assenza di un gruppo controllo costituito da membrane convenzionali ha impedito di valutare questi aspetti. Tuttavia, è stato possibile individuare diversi vantaggi che dovrebbero essere presi in considerazione. Infatti, le Ti-mesh hanno mostrato la capacità di rigenerare i volumi ossei necessari, sia in senso verticale che orizzontale. Inoltre, la fase di pianificazione virtuale ha permesso una programmazione ottimale dell'intervento e la produzione di una mesh individualizzata. La possibilità di personalizzare la mesh, rendendola adatta alle esigenze cliniche del paziente, permette di diminuire l'invasività chirurgica della procedura, riducendo la rigenerazione ossea ai valori minimi necessari per raggiungere il successo clinico. In questo modo viene evitata la rigenerazione in aree superflue dove non è richiesto un aumento di tessuto osseo e si rispecchiano i moderni concetti di medicina personalizzata e chirurgia mininvasiva.

Inoltre, le Ti-mesh sono caratterizzate dalla peculiarità di poter esser riempite al di fuori della cavità orale, semplificando la fase stessa del riempimento e offrendo al chirurgo un maggiore controllo della fase di compattazione del materiale innestato.

Un ulteriore aspetto da considerare è rappresentato dalla possibilità di aumentare il volume del nuovo contorno osseo nella fase di overcontouring in previsione di un'eventuale formazione di pseudo-periostio. In questo modo viene compensato l'effetto della crescita tra la membrana e l'innesto di questo tessuto, che riduce la quota di rigenerazione del volume osseo pianificato di circa il 10%<sup>63</sup>. Inoltre, aumentando in questo modo il volume, si pianifica una rigenerazione leggermente in eccesso che, oltre a compensare la quota di tessuto non rigenerata a causa della formazione dello pseudo-periostio, potenzialmente potrebbe compensare perdite di volumi ossei causate da eventuali esposizioni, riducendo l'effetto di questi eventi sul risultato clinico finale.

Un ulteriore vantaggio della tecnica riguarda l'integrazione delle moderne tecnologie CAD/CAM con la procedura delle GBR, semplificandola e migliorandone i risultati clinici.

Relativamente alla fase di pianificazione virtuale, l'utilizzo di software dedicati si è rivelato molto efficace, portando alla produzione di una membrana che in tutti i casi si è adattata all'anatomia della cresta ossea, tuttavia alcune criticità sono state riscontrate. In particolar modo, la posizione troppo apicale di fori per le viti di fissaggio, ha causato

alcune difficoltà in fase chirurgica per il posizionamento delle viti stesse, evento che non ha pregiudicato la riuscita della procedura. Questo elemento però, mette in evidenza la presenza di una curva di apprendimento che in questo caso è duplice, da una parte è presente il clinico che deve acquisire confidenza con la procedura ma dall'altra parte è presente l'azienda che si occupa del design della mesh, la quale deve valutare le esigenze del chirurgo, progettando il design della griglia non solo in base alla morfologia del nuovo contorno osseo ma anche in base a quelle che poi saranno le varie fasi dell'intervento chirurgico.

In fase di pianificazione è possibile, inoltre, determinare le caratteristiche della futura mesh. In questo studio, le mesh presentavano uno spessore iniziale di 0.35 mm che, dopo sabbatura, veniva ridotto a 0.25 mm, spessore conforme a quelli descritti in letteratura<sup>1</sup>. La riduzione di spessore in seguito a trattamenti di superficie è un fattore di cui bisogna tener conto in fase di progettazione virtuale. Invece, le dimensioni dei pori sono variate, a seconda del paziente, in un range compreso tra 1 e 2 mm, parametro analogo a quelli riportati in letteratura<sup>7</sup>. Tuttavia, la scelta di questi parametri rappresenta anche una criticità della tecnica in quanto non sono presenti articoli che descrivano l'influenza di variazioni di spessori e di dimensione dei pori nei confronti dei processi rigenerativi, rendendo questi parametri un aspetto della tecnica che deve essere ancora chiarito.

Un'altra criticità della tecnica è rappresentata dal tasso di esposizione che rimane comunque elevato, in letteratura viene riportato un tasso medio del 28%<sup>1</sup>, tasso inferiore a quello registrato nello studio (40%). Esposizioni che, nonostante presenti in una percentuale rilevante, non hanno avuto influenza sul risultato finale, ridimensionando l'impatto di questo fattore sui processi rigenerativi.

Inoltre, la natura non riassorbibile della membrana, determina la necessità di un secondo intervento chirurgico per la rimozione della stessa, anche se questo aspetto è relativo. Infatti, considerando la rigenerazione ossea propedeutica al successivo posizionamento implantare, anche le rigenerazioni eseguite con membrane riassorbibili necessitano di un secondo intervento per l'inserzione degli impianti, procedura che, esclusi i casi di rimozione precoce, nel caso delle mesh customizzate avviene contestualmente alla loro rimozione.

Relativamente alla seconda fase chirurgica, in questo studio è stato riscontrato un certo grado di difficoltà nel rimuovere la mesh dalla sede dell'intervento, in quanto, date le

elevate caratteristiche di biocompatibilità del titanio, nella maggior parte dei casi la membrana è risultata essere osteointegrata con il materiale innestato, evento riportato anche in letteratura<sup>41</sup>.

Per questo motivo è necessario porre l'attenzione sulla procedura chirurgica che, nonostante risulti semplificata dai vantaggi offerti dai sistemi CAD/CAM, necessita di un clinico con esperienza in ambito chirurgico e rigenerativo e che sia in grado di gestire sia le complicanze intraoperatorie che postoperatorie.

È necessario infine sottolineare, come in letteratura non siano presenti studi con follow-up a lungo termine. Infatti è presente un solo studio con un follow-up maggiore di 5 anni<sup>65</sup>, di conseguenza sono necessari maggiori studi con gruppi di pazienti più ampi per fornire adeguato supporto scientifico in relazione all'utilizzo di mesh in titanio customizzate e ai fattori che incidono sui processi rigenerativi e sulle relative complicanze.

## **5.6 Conclusioni**

Il presente studio ha constatato come la rigenerazione ossea guidata eseguita tramite membrane in titanio personalizzate, è risultata essere un trattamento valido e predicibile per la riabilitazione creste edentule atrofiche. Le mesh customizzate, grazie alle loro eccellenti proprietà meccaniche, hanno consentito adeguati incrementi nelle dimensioni verticali e orizzontali, incrementi che hanno assicurato il posizionamento implantare in tutti i pazienti con un tasso di successo del 100%.

La possibilità di personalizzare la rigenerazione tramite tecnologia CAD-CAM costituisce uno dei principali vantaggi della tecnica, permettendo di semplificare la procedura da un lato, aumentandone la predicibilità e riducendone l'invasività chirurgica dall'altro. Tuttavia, l'applicazione delle tecnologie CAD-CAM a tecniche rigenerative, comporta la necessità da parte del clinico di acquisire competenze in entrambi gli ambiti, prima di approcciarsi a questo protocollo.

Infine, nonostante la procedura non sia esente da complicanze, queste sembrano non avere grande influenza sul risultato finale ed è necessario mettere in evidenza la necessità di un maggior numero di studi con follow-up a lungo termine e campioni più ampi di pazienti, al fine di raggiungere una standardizzazione della procedura.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Aceves-Argemí, R. *et al.* Titanium Meshes in Guided Bone Regeneration: A Systematic Review. *Coatings* **11**, 316 (2021).
2. Tomasi, C. *et al.* Bone dimensional variations at implants placed in fresh extraction sockets: a multilevel multivariate analysis: Multilevel models to analyze bone dimensions. *Clin. Oral Implants Res.* **21**, 30–36 (2010).
3. Istologia umana. (2012).
4. Lang, N. P., & Lindhe, J. (2016). Parodontologia clinica e implantologia orale.
5. Araujo, M. G. & Lindhe, J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J. Clin. Periodontol.* **32**, 212–218 (2005).
6. Alshenaiber, R., Cowan, C., Barclay, C. & Silikas, N. Analysis of Residual Ridge Morphology in a Group of Edentulous Patients Seeking NHS Dental Implant Provision—A Retrospective Observational Lateral Cephalometric Study. *Diagnostics* **11**, 2348 (2021).
7. Xie, Y., Li, S., Zhang, T., Wang, C. & Cai, X. Titanium mesh for bone augmentation in oral implantology: current application and progress. *Int. J. Oral Sci.* **12**, 37 (2020).
8. Nickenig, H.-J. *et al.* 3D-based buccal augmentation for ideal prosthetic implant alignment—an optimized method and report on 7 cases with pronounced buccal concavities. *Clin. Oral Investig.* **26**, 3999–4010 (2022).
9. Spray, J. R., Black, C. G., Morris, H. F. & Ochi, S. The Influence of Bone Thickness on Facial Marginal Bone Response: Stage 1 Placement Through Stage 2 Uncovering. *Ann. Periodontol.* **5**, 119–128 (2000).
10. Zhao, R. *et al.* Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. *Molecules* **26**, 3007 (2021).
11. Spoto, G. (2019). Materiali e tecnologie odontostomatologiche.
12. Troeltzsch, M. *et al.* Clinical efficacy of grafting materials in alveolar ridge augmentation: A systematic review. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* **44**, 1618–1629 (2016).

13. Zhang, M. *et al.* Effect of Different Membranes on Vertical Bone Regeneration: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BioMed Res. Int.* **2022**, 1–16 (2022).
14. Cordeiro, J. M. & Barão, V. A. R. Is there scientific evidence favoring the substitution of commercially pure titanium with titanium alloys for the manufacture of dental implants? *Mater. Sci. Eng. C* **71**, 1201–1215 (2017).
15. Briguglio, F. *et al.* The Use of Titanium Mesh in Guided Bone Regeneration: A Systematic Review. *Int. J. Dent.* **2019**, 1–8 (2019).
16. Ciocca, L., Fantini, M., De Crescenzo, F., Corinaldesi, G. & Scotti, R. Direct metal laser sintering (DMLS) of a customized titanium mesh for prosthetically guided bone regeneration of atrophic maxillary arches. *Med. Biol. Eng. Comput.* **49**, 1347–1352 (2011).
17. Miron, R. J. *et al.* Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin. Oral Investig.* **21**, 1913–1927 (2017).
18. Mijiritsky, E. *et al.* Use of PRP, PRF and CGF in Periodontal Regeneration and Facial Rejuvenation—A Narrative Review. *Biology* **10**, 317 (2021).
19. Chiapasco, M. (2020). *Manuale illustrato di chirurgia orale.*
20. Sanz-Sánchez, I., Sanz-Martín, I., Ortiz-Vigón, A., Molina, A. & Sanz, M. Complications in bone-grafting procedures: Classification and management. *Periodontol. 2000* **88**, 86–102 (2022).
21. Wang, H.-L. & Boyapati, L. “PASS” Principles for Predictable Bone Regeneration. *Implant Dent.* **15**, 8–17 (2006).
22. Grant, G. T., Campbell, S. D., Masri, R. M., Andersen, M. R., & The American College of Prosthodontists Digital Dentistry Glossary Development Task Force. Glossary of Digital Dental Terms: American College of Prosthodontists. *J. Prosthodont.* **25**, S2–S9 (2016).
23. Otawa, N. *et al.* Custom-made titanium devices as membranes for bone augmentation in implant treatment: Modeling accuracy of titanium products constructed with selective laser melting. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* **43**, 1289–1295 (2015).
24. Nasseh, I. & Al-Rawi, W. Cone Beam Computed Tomography. *Dent. Clin. North Am.* **62**, 361–391 (2018).

25. Beuer, F., Schweiger, J. & Edelhoff, D. Digital dentistry: an overview of recent developments for CAD/CAM generated restorations. *Br. Dent. J.* **204**, 505–511 (2008).
26. Richert, R. *et al.* Intraoral Scanner Technologies: A Review to Make a Successful Impression. *J. Healthc. Eng.* **2017**, 1–9 (2017).
27. Mangano, F., Gandolfi, A., Luongo, G. & Logozzo, S. Intraoral scanners in dentistry: a review of the current literature. *BMC Oral Health* **17**, 149 (2017).
28. Flügge, T., Kramer, J., Nelson, K., Nahles, S. & Kernen, F. Digital implantology—a review of virtual planning software for guided implant surgery. Part II: Prosthetic set-up and virtual implant planning. *BMC Oral Health* **22**, 23 (2022).
29. Blatz, M. B. & Conejo, J. The Current State of Chairside Digital Dentistry and Materials. *Dent. Clin. North Am.* **63**, 175–197 (2019).
30. Sidambe, A. Biocompatibility of Advanced Manufactured Titanium Implants—A Review. *Materials* **7**, 8168–8188 (2014).
31. Gao, B., Zhao, H., Peng, L. & Sun, Z. A Review of Research Progress in Selective Laser Melting (SLM). *Micromachines* **14**, 57 (2022).
32. Wally, Z. J. *et al.* Selective laser melting processed Ti6Al4V lattices with graded porosities for dental applications. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **90**, 20–29 (2019).
33. Crawford, L., Wyatt, M., Bryers, J. & Ratner, B. Biocompatibility Evolves: Phenomenology to Toxicology to Regeneration. *Adv. Healthc. Mater.* **10**, 2002153 (2021).
34. Pegueroles, M., Tonda-Turo, C., Planell, J. A., Gil, F.-J. & Aparicio, C. Adsorption of Fibronectin, Fibrinogen, and Albumin on TiO<sub>2</sub>: Time-Resolved Kinetics, Structural Changes, and Competition Study. *Biointerphases* **7**, 48 (2012).
35. Warnke, P. H. *et al.* Rapid Prototyping: Porous Titanium Alloy Scaffolds Produced by Selective Laser Melting for Bone Tissue Engineering. *Tissue Eng. Part C Methods* **15**, 115–124 (2009).
36. Roy, M. *et al.* Photofunctionalization of Titanium: An Alternative Explanation of Its Chemical-Physical Mechanism. *PLOS ONE* **11**, e0157481 (2016).
37. Lang, X., Qiao, B., Ge, Z., Yan, J. & Zhang, Y. Clinical Effects of Photofunctionalization on Implant Stability and Marginal Bone Loss: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **11**, 7042 (2022).

38. Ohtsu, N., Kuji, T., Hirano, M. & Yamasaki, K. Predominant surface property of an anodized titanium that enhances the cell response. *Biointerphases* **14**, 041002 (2019).
39. Jain, S. *et al.* Photofunctionalization of anodized titanium surfaces using UVA or UVC light and its effects against *Streptococcus sanguinis*: PHOTOFUNCTIONALIZATION OF ANODIZED TITANIUM SURFACES. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **106**, 2284–2294 (2018).
40. Hirota, M. *et al.* Effects of Ultraviolet Photofunctionalization on Bone Augmentation and Integration Capabilities of Titanium Mesh and Implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **32**, 52–62 (2017).
41. Dellavia, C. *et al.* Histological assessment of mandibular bone tissue after guided bone regeneration with customized computer-aided design/computer-assisted manufacture titanium mesh in humans: A cohort study. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **23**, 600–611 (2021).
42. Bai, L. *et al.* Mechanical Characterization of 3D-Printed Individualized Ti-Mesh (Membrane) for Alveolar Bone Defects. *J. Healthc. Eng.* **2019**, 1–13 (2019).
43. Shi, Y. *et al.* Customized Barrier Membrane (Titanium Alloy, Poly Ether-Ether Ketone and Unsintered Hydroxyapatite/Poly-l-Lactide) for Guided Bone Regeneration. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **10**, 916967 (2022).
44. Challa, S. R. R. *et al.* r o - - • - • RECONSTRUCTION OF THE OSTEOPERIOSTEAL MANDIBULAR BONY DEFECT USING RHBMP-7 IN A COLLAGEN CARRIER WITHIN A PEDICLED MUSCLE FLAP IN SHEEP.
45. Li, L. *et al.* Research on the dimensional accuracy of customized bone augmentation combined with 3D -printing individualized titanium mesh: A retrospective case series study. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **23**, 5–18 (2021).
46. Gutta, R., Baker, R. A., Bartolucci, A. A. & Louis, P. J. Barrier Membranes Used for Ridge Augmentation: Is There an Optimal Pore Size? *J. Oral Maxillofac. Surg.* **67**, 1218–1225 (2009).
47. Senoo, M. *et al.* Comparison of Macro-and Micro-porosity of a Titanium Mesh for Guided Bone Regeneration: An *In Vivo* Experimental Study. *In Vivo* **36**, 76–85 (2022).

48. Her, S., Kang, T. & Fien, M. J. Titanium Mesh as an Alternative to a Membrane for Ridge Augmentation. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **70**, 803–810 (2012).
49. Elias, C., Oshida, Y., Lima, J. & Muller, C. Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **1**, 234–242 (2008).
50. Jemat, A., Ghazali, M. J., Razali, M. & Otsuka, Y. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *BioMed Res. Int.* **2015**, 1–11 (2015).
51. Tajima, K. *et al.* Electropolishing of CP Titanium and Its Alloys in an Alcoholic Solution-based Electrolyte. *Dent. Mater. J.* **27**, 258–265 (2008).
52. Yan, C., Hao, L., Hussein, A. & Young, P. Ti–6Al–4V triply periodic minimal surface structures for bone implants fabricated via selective laser melting. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **51**, 61–73 (2015).
53. Cruz, N., Martins, M. I., Domingos Santos, J., Gil Mur, J. & Tondela, J. P. Surface Comparison of Three Different Commercial Custom-Made Titanium Meshes Produced by SLM for Dental Applications. *Materials* **13**, 2177 (2020).
54. Silva, T. S. N., Machado, D. C., Viezzer, C., Silva Júnior, A. N. & Oliveira, M. G. D. Effect of titanium surface roughness on human bone marrow cell proliferation and differentiation: an experimental study. *Acta Cir. Bras.* **24**, 200–205 (2009).
55. Urban, I. *et al.* Minimal invasiveness in vertical ridge augmentation. *Periodontol. 2000* **91**, 126–144 (2023).
56. Ciocca, L. *et al.* Prosthetically CAD-CAM–Guided Bone Augmentation of Atrophic Jaws Using Customized Titanium Mesh: Preliminary Results of an Open Prospective Study. *J. Oral Implantol.* **44**, 131–137 (2018).
57. De Santis, D. *et al.* Custom Bone Regeneration (CBR): An Alternative Method of Bone Augmentation—A Case Series Study. *J. Clin. Med.* **11**, 4739 (2022).
58. Lizio, G. *et al.* Guided bone regeneration using titanium mesh to augment 3-dimensional alveolar defects prior to implant placement. A pilot study. *Clin. Oral Implants Res.* **33**, 607–621 (2022).
59. Abduo, J., Bennamoun, M., Tennant, M. & McGeachie, J. Effect of prosthodontic planning on intercuspal occlusal contacts: Comparison of digital and conventional planning. *Comput. Biol. Med.* **60**, 143–150 (2015).

60. Ciocca, L., Ragazzini, S., Fantini, M., Corinaldesi, G. & Scotti, R. Work flow for the prosthetic rehabilitation of atrophic patients with a minimal-intervention CAD/CAM approach. *J. Prosthet. Dent.* **114**, 22–26 (2015).
61. Chiapasco, M., Casentini, P., Tommasato, G., Dellavia, C. & Del Fabbro, M. Customized CAD/CAM titanium meshes for the guided bone regeneration of severe alveolar ridge defects: Preliminary results of a retrospective clinical study in humans. *Clin. Oral Implants Res.* **32**, 498–510 (2021).
62. Hartmann, A. & Seiler, M. Minimizing risk of customized titanium mesh exposures – a retrospective analysis. *BMC Oral Health* **20**, 36 (2020).
63. Cucchi, A. *et al.* Clinical and volumetric outcomes after vertical ridge augmentation using computer-aided-design/computer-aided manufacturing (CAD/CAM) customized titanium meshes: a pilot study. *BMC Oral Health* **20**, 219 (2020).
64. Cucchi, A., Sartori, M., Aldini, N., Vignudelli, E. & Corinaldesi, G. A Proposal of Pseudo-periosteum Classification After GBR by Means of Titanium-Reinforced d-PTFE Membranes or Titanium Meshes Plus Cross-Linked Collagen Membranes. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* **39**, e157–e165 (2019).
65. Hartmann, A., Hildebrandt, H., Younan, Z., Al-Nawas, B. & Kämmerer, P. W. Long-term results in three-dimensional, complex bone augmentation procedures with customized titanium meshes. *Clin. Oral Implants Res.* **33**, 1171–1181 (2022).
66. Li, S. *et al.* A novel digital and visualized guided bone regeneration procedure and digital precise bone augmentation: A case series. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **23**, 19–30 (2021).
67. Giragosyan, K., Chenchov, I., Ivanova, V. & Zlatev, S. Immunological response to nonresorbable barrier membranes used for guided bone regeneration and formation of pseudo periosteum: a narrative review. *Folia Med. (Plovdiv)* **64**, 13–20 (2022).
68. Department of Orthopaedics University Medical Centre Utrecht, Rm G05.228, P.O. Box 85500, Utrecht 3508 GA, the Netherlands. *et al.* The role of bacterial stimuli in inflammation-driven bone formation. *Eur. Cell. Mater.* **37**, 402–419 (2019).
69. Zhuang, Y. *et al.* HIF-1 $\alpha$  Regulates Osteogenesis of Periosteum-Derived Stem Cells Under Hypoxia Conditions via Modulating POSTN Expression. *Front. Cell Dev. Biol.* **10**, 836285 (2022).

70. Choi, I.-O., Oh, J.-S., Yu, S.-J., Kim, B.-O. & Lee, W.-P. Retrospective Analysis of the Effect of Three-Dimensional Preformed Titanium Mesh on Peri-Implant Non-Contained Horizontal Defects in 100 Consecutive Cases. *Appl. Sci.* **11**, 872 (2021).
71. Cucchi, A. *et al.* Vertical and horizontal ridge augmentation using customized CAD/CAM titanium mesh with versus without resorbable membranes. A randomized clinical trial. *Clin. Oral Implants Res.* **32**, 1411–1424 (2021).
72. Li, S. *et al.* Hard tissue stability after guided bone regeneration: a comparison between digital titanium mesh and resorbable membrane. *Int. J. Oral Sci.* **13**, 37 (2021).
73. Sumida, T. *et al.* Custom-made titanium devices as membranes for bone augmentation in implant treatment: Clinical application and the comparison with conventional titanium mesh. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* **43**, 2183–2188 (2015).
74. Hartmann, A., Hildebrandt, H., Schmohl, J. U. & Kämmerer, P. W. Evaluation of Risk Parameters in Bone Regeneration Using a Customized Titanium Mesh: Results of a Clinical Study. *Implant Dent.* **Publish Ahead of Print**, (2019).
75. Lim, G., Lin, G.-H., Monje, A., Chan, H.-L. & Wang, H.-L. Wound Healing Complications Following Guided Bone Regeneration for Ridge Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **33**, 51–50 (2018).
76. Seiler, M., Peetz, M., Hartmann, A. & Witkowski, R. Individualized CAD/CAM-produced titanium scaffolds for alveolar bone augmentation: A retrospective analysis of dehiscence events in relation to demographic and surgical parameters.
77. Sagheb, K. *et al.* Clinical outcome of alveolar ridge augmentation with individualized CAD-CAM-produced titanium mesh. *Int. J. Implant Dent.* **3**, 36 (2017).