



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in ODONTOIATRIA E PROTESI DENTARIA

Presidente: Prof. Maurizio Procaccini

**Valutazione in vitro della variazione di
temperatura durante l'iniziale osteotomia
del sito impianto-protesico**

Relatore: Chiar.mo
**Prof. Giorgio Giulio
Lorenzo Rappelli**

Correlatore: Chiar.mo
Prof. Lorenzo Scalise
Lorenzo Scalise

Tesi di Laurea di:
Elia Mandrelli

Elia Mandrelli

Anno Accademico 2019 - 2020

INDICE

1. INTRODUZIONE	4
2. IL TESSUTO OSSEO	6
2.1 Generalità	6
2.2 Anatomia: caratteristiche macroscopiche e microscopiche	6
2.2.1 Caratteristiche macroscopiche	6
2.2.2 Caratteristiche microscopiche	7
2.3 Istologia: matrice e cellule ossee	10
2.3.1 Matrice	10
2.3.2 Cellule ossee	12
2.4 Fisiologia: osteogenesi, rimodellamento e funzioni	16
2.4.1 Osteogenesi	16
2.4.2 Ossificazione intramembranosa	17
2.4.3 Ossificazione endocondrale	18
2.4.4 Rimodellamento	19
2.4.5 Funzioni	21
2.4.6 Proprietà meccaniche	21
2.4.7 Proprietà metaboliche	22
2.5 Patologia: disordini	24
2.5.1 Osteoporosi	24
2.5.2 Osteopetrosi	24
2.5.3 Osteomalacia	25
2.5.4 Osteonecrosi	25
2.5.5 Osteomielite	26
2.5.6 Osteogenesi imperfetta	26
2.5.7 Altri disordini	27
2.6 Osso alveolare: struttura e classificazioni	28
2.6.1 Anatomia macroscopica	28
2.6.2 Anatomia microscopica	30

2.6.3 Classificazioni	33
3. IL CALORE	35
3.1 Definizione, formula e unità di misura	35
3.2 Principi della termodinamica	40
3.2.1 Principio zero della termodinamica	40
3.2.2 Primo principio della termodinamica	41
3.2.3 Secondo principio della termodinamica	42
3.2.4 Terzo principio della termodinamica	43
3.3 Calore e temperatura	43
3.3.1 La scala Celsius	44
3.3.2 La scala Fahrenheit	45
3.3.3 Lo zero assoluto	45
3.3.4 La scala Kelvin	45
3.4 Propagazione del calore	46
3.4.1 Conduzione	46
3.4.2 Convezione	48
3.4.3 Irraggiamento	48
4. IMPLANTOLOGIA	50
4.1 Introduzione	50
4.2 Cenni storici	50
4.3 Preparazione del sito implantare	52
4.4 Guarigione ossea: fasi e tipi di guarigione	58
4.4.1 Coagulazione ed emostasi	60
4.4.2 Formazione del tessuto di granulazione	61
4.4.3 Osteoconduzione	62
4.4.4 Formazione ossea	63
4.4.5 Modellamento/rimodellamento	64
4.4.6 Tipi di guarigione	64
4.4.7 Riparazione	65

4.4.8 Rigenerazione	66
5. CHIRURGIA OSSEA PIEZOELETTRICA	68
5.1 Cenni storici	68
5.2 Principi fisici	69
5.3 Caratteristiche tecniche	74
5.3.1 Effetto meccanico	74
5.3.2 Effetto termico	75
5.3.3 La cavitazione	75
5.4 Applicazioni della chirurgia piezoelettrica	76
5.4.1 Chirurgia dei denti inclusi	78
5.4.2 Chirurgia endodontica	78
5.4.3 Lateralizzazione del nervo alveolare inferiore	78
5.4.4 Asportazione di cisti dei mascellari	79
5.4.5 Prelievi ossei intraorali (ed extraorali)	79
5.4.6 Split crest	80
5.4.7 Rialzo del seno mascellare	81
5.4.8 Preparazione del sito implantare	83
5.4.9 Altre applicazioni	84
5.5 Vantaggi e svantaggi della chirurgia ossea piezoelettrica	84
6. STUDIO CLINICO SPERIMENTALE	90
6.1 Obiettivo dello studio	90
6.2 Materiali e metodi	90
6.3 Risultati	94
6.4 Discussione	101
6.5 Limiti dello studio	107
7. CONCLUSIONI	108
8. Bibliografia	109

1. INTRODUZIONE

Il concetto di “tessuto osseo come organo vivente” integra la natura strutturalmente dinamica dell’osso con la sua capacità di orchestrare molteplici funzioni meccaniche e metaboliche con importanti implicazioni locali e sistemiche. Essendo, appunto, per definizione, dinamico, tale tessuto può rispondere in maniera diversa ai vari insulti che lo colpiscono, ad esempio, durante le procedure terapeutiche e riabilitative di tipo chirurgico.

Durante la preparazione del sito impianto-protetico, un importante fattore è la generazione di calore intraosseo, che può andare ad alterare i fisiologici processi di guarigione ossea.

Convenzionalmente, la preparazione del sito impianto-protetico viene eseguita con strumenti rotanti, che risultano più vantaggiosi degli strumenti manuali, perché offrono un’efficienza maggiormente controllabile anche su strutture anatomiche delicate.

Negli ultimi anni è stata proposta la preparazione del sito impianto-protetico a ultrasuoni come alternativa al tradizionale uso di frese montate su manipolo chirurgico. Diversi studi hanno dimostrato, infatti, numerosi vantaggi nell'utilizzo della strumentazione ultrasonica, che sfrutta il processo fisico piezoelettrico, tra cui la capacità di controllare meglio, rispetto al ricorso alla strumentazione tradizionale, l'aumento della temperatura negli interventi in osso corticale. Ricordiamo, tuttavia, che la progressione dell'osteotomia a ultrasuoni è molto lenta e ha bisogno di un numero maggiore di passaggi, rispetto alla strumentazione rotante, per arrivare al diametro implantare idoneo, con conseguente aumento dei relativi tempi chirurgici. Nonostante ciò e nonostante il dispositivo piezoelettrico presenti comunemente un disegno simile a quello dei manipoli chirurgici convenzionali, a causa del diverso principio di taglio con questo dispositivo, l'operatore necessita ancora di essere addestrato in questa operazione.

Riguardo alla generazione di calore intraosseo, inoltre, vi sono studi in letteratura che, confrontando diversi sistemi sonici e a ultrasuoni con frese rotanti convenzionali, hanno dimostrato come la chirurgia piezoelettrica porti ad un maggior aumento di temperatura.

Questo studio in vitro si pone l'obiettivo di progettare, allestire e validare uno specifico banco di prova, mettendo a confronto, in un primo momento, la preparazione del sito iniziale implanto-protetico con fresa pilota montata su un manipolo chirurgico convenzionale a diverse velocità di rotazione, a parità di condizioni ambientali. In un secondo momento, si valuterà la generazione di calore intraosseo determinato dalla preparazione iniziale del sito implanto-protetico mediante tecnica convenzionale rispetto all'utilizzo di appositi inserti sonici montati su un manipolo che sfrutta l'effetto piezoelettrico.

2. IL TESSUTO OSSEO

2.1 Generalità

Lo scheletro osseo fornisce supporto strutturale all'apparato muscolare, dà inserzione a muscoli e tendini, protezione ai visceri, accoglie gli elementi ematopoietici del midollo ed è la principale sede di deposito del calcio. Il suo turnover annuo medio è pari al 100% nel primo anno di vita e circa il 10% nell'adulto, vale a dire che ogni dieci anni si ha un completo rinnovamento dello scheletro ¹.

Il tessuto osseo è un tessuto connettivo specializzato; come tutti i tessuti connettivi, è costituito da cellule immerse all'interno di una matrice extracellulare, da esse stesse prodotta; tuttavia, esso si distingue dagli altri connettivi per il fatto che la matrice extracellulare è mineralizzata, caratteristica che lo rende un tessuto molto duro, in grado di assicurare funzioni di supporto e protezione.

Per il contenuto in sali minerali, il tessuto osseo è anche una sede di deposito di ioni calcio e fosfato, i quali possono essere mobilizzati dalla matrice dell'osso e immessi nel sangue al fine di mantenere livelli adeguati in tutto il corpo. Per questa ragione, oltre alle funzioni di supporto e protezione, il tessuto osseo ha anche un importante, ulteriore ruolo nell'omeostasi del calcio nel sangue.

Circa il 10% in peso del tessuto osseo è costituito da acqua, il resto è composto per il 65-70% da matrice inorganica, principalmente idrossiapatite, e per il 30-35% da matrice organica ².

2.2 Anatomia: caratteristiche macroscopiche e microscopiche

2.2.1 Caratteristiche macroscopiche

Le ossa sono parti del sistema scheletrico; il tessuto osseo forma la struttura delle ossa.

Nella loro organizzazione tipica le ossa sono formate da tessuto osseo e da altri tessuti connettivi, inclusi il tessuto emopoietico e il tessuto adiposo, vasi sanguigni, nervi e, nel caso di ossa che formano articolazioni mobili (sinoviali), cartilagine ialina. La capacità delle ossa di assolvere a una funzione scheletrica è da attribuirsi al tessuto

osseo, che ne rappresenta la componente strutturale, e alla cartilagine ialina o articolare, laddove essa è presente.

Se si seziona un osso si possono osservare due differenti macroarchitetture: una lamina densa e compatta, che forma la parte esterna delle ossa (osso compatto o corticale), e una trama spongiforme formata da trabecole (sottili lamine di tessuto osseo tra loro anastomizzate), che costituisce la parte interna delle ossa (osso spugnoso o midollare o trabecolare). Gli spazi presenti tra le maglie della rete sono tra loro in continuità e nel tessuto vivente sono occupati da midollo osseo e vasi.

Osso compatto e spugnoso sono presenti in proporzioni e geometrie differenti nelle diverse ossa dell'organismo, che si suddividono, secondo la forma, in quattro gruppi:

- 1) ossa lunghe (femore, tibia, omero, radio e ulna);
- 2) ossa corte (ossa carpali e del tarso, i corpi vertebrali);
- 3) ossa piatte (sterno, le ossa della volta cranica e scapola);
- 4) ossa irregolari (le rimanenti ossa del cranio, le ossa pelviche).

Le differenze nella macroarchitettura fanno sì che l'osso compatto abbia una densità (massa per unità di volume) molto elevata (circa l'80% della massa ossea nell'uomo) e una porosità media del 10% circa, mentre l'osso spugnoso rappresenta il 20% della massa ossea, ma la sua superficie complessiva per unità di volume è circa venti volte superiore a quella dell'osso compatto e la sua porosità è compresa tra il 50 e il 90% ³. Questi dati indicano che la capacità di effettuare scambi di materiale (cellule, gas, molecole segnale e sostanze nutritive) con il circolo ematico sia assai superiore nell'osso spugnoso rispetto all'osso compatto.

2.2.2 Caratteristiche microscopiche

L'osso compatto e l'osso spugnoso, sebbene macroscopicamente differenti, possiedono la stessa composizione, e struttura, della matrice ossea e la stessa organizzazione microscopica: si può parlare di lamelle ossee per entrambe le tipologie (organizzazione lamellare), eccetto per il fatto che l'osso spugnoso si organizza a formare trabecole, o spicole, tra le quali rimangono compresi spazi midollari numerosi, di differenti dimensioni e tra loro interconnessi. Le unità strutturali primarie dell'osso lamellare sono gli osteoni, detti anche sistemi Haversiani (di Havers): strutture cilindriche costituite da lamelle ossee disposte a strati concentrici sovrapposti,

ciascuno dei quali risulta formato da collagene, sostanza amorfa (matrice organica) e sali minerali (matrice inorganica o mineralizzata). All'interno dell'osteone, lungo l'asse longitudinale, vi è un canale centrale detto canale osteonico (Haversiano), il quale contiene i vasi e le fibre nervose di cui l'osteone è provvisto. Esistono, poi, canali laterali detti canali perforanti (di Volkmann), attraverso cui vasi sanguigni e fibre nervose provenienti dal periostio e dall'endostio raggiungono i canali osteonici, inoltre connettono anche i canali di Havers di osteoni adiacenti. I prolungamenti citoplasmatici degli osteociti decorrono nella struttura mineralizzata dell'osteone, protetti in canalicoli microscopici, con un andamento radiale rispetto al canale centrale, e pongono in comunicazione osteociti adiacenti formando, quindi, una rete di connessione in grado di trasferire e scambiare informazioni lungo l'intera struttura ossea, e consentire il passaggio di varie sostanze tra i vasi sanguigni e gli osteociti. La densità degli osteoni, ossia il grado di compattazione delle strutture lamellari adiacenti, determina la robustezza meccanica dell'osso. Parti residue di lamelle concentriche appartenute a osteoni formati in tempi precedenti rimangono comprese tra gli osteoni e vengono indicate come lamelle interstiziali. A ragione di questa organizzazione, il tessuto osseo maturo viene anche denominato tessuto osseo lamellare.

L'asse maggiore dell'osteone è di solito parallelo all'asse maggiore dell'osso. Le fibre collagene presenti nelle lamelle concentriche di un osteone si dispongono parallele l'una all'altra in ogni lamella e assumono una direzione opposta in lamelle tra loro adiacenti. Questa organizzazione conferisce alla superficie di taglio dell'osso lamellare un aspetto "multistrato" e all'osteone una notevole resistenza alle sollecitazioni meccaniche.

I forami nutritizi sono aperture dell'osso attraverso cui i vasi sanguigni entrano per raggiungere il midollo. Il sangue refluo si scarica nelle vene che escono dall'osso passando nei forami nutritizi.

Il flusso di sangue che alimenta il tessuto osseo segue un percorso centrifugo che incomincia dalla cavità midollare, passa all'interno del tessuto osseo, lo attraversa e ne esce attraverso le vene periostali. Per ciò che concerne l'apporto di nutrienti al tessuto, i canali di Volkmann rappresentano la principale via attraverso cui i vasi attraversano l'osso compatto. I vasi sanguigni più piccoli passano attraverso i canali di Havers, ognuno dei quali contiene un'arteriola e una venula o un unico capillare. Un

minor apporto di sangue al tessuto osseo origina dai vasi del periostio, che normalmente riforniscono soltanto la parte di osso compatto più esterna. Il drenaggio linfatico è solo ad appannaggio del tessuto periostale, in quanto il tessuto osseo non possiede vasi linfatici.

Nell'osso spugnoso le cellule sono situate tra le lamelle o sulla superficie delle trabecole, in prossimità con i vasi sanguigni midollari, e possono essere direttamente influenzate dalle adiacenti cellule del midollo osseo. Grazie alle sue proprietà, l'osso spugnoso ha un'attività metabolica e un turnover medio assai elevati, pari a circa il 25% all'anno, quindi la sua capacità di rinnovamento è notevole, mentre il turnover dell'osso compatto è circa dieci volte minore, pari in media al 2-5% annuo. La struttura dell'osso corticale e di quello spugnoso può variare in risposta all'intensità, alla durata, e alla frequenza dei carichi applicati, a stimoli ormonali, a stimoli elettromagnetici, ecc... In termini biomeccanici, l'osso compatto, grazie alla sua densità, ha un'elevata resistenza alla compressione e alla torsione, mentre l'osso spugnoso ha una robustezza circa venti volte inferiore all'osso corticale, ma è assai più flessibile.

Le ossa sono rivestite dal periostio a eccezione delle superfici articolati, dove la superficie ossea che entra a far parte dell'articolazione è rivestita da cartilagine. Il periostio è una lamina di tessuto connettivo, formata da una lamina esterna fibrosa, simile ai tessuti connettivi densi, e da una lamina interna, più cellulare, dotata di cellule osteoprogenitrici. Le cellule presenti nel periostio, dette cellule periostali, sono relativamente scarse ma, se sottoposte a opportuni stimoli, sono comunque capaci di dividersi e di trasformarsi in osteoblasti. Le fibre collagene del periostio, considerate nel loro insieme, si dispongono a formare una capsula organizzandosi in fasci paralleli alla superficie dell'osso. La costituzione del periostio è differente nelle sedi in cui legamenti e tendini si inseriscono sull'osso: le fibre collagene appartenenti a tali strutture si piegano ad angolo per inserirsi direttamente nel tessuto osseo e continuarsi con le fibre collagene della matrice extracellulare di questo. Tale tipo di fibre del periostio prende il nome di fibre di Sharpey.

Le ossa che si articolano con ossa vicine sono caratterizzate dalla presenza di articolazioni mobili (sinoviali); le superfici ossee di contatto sono denominate superfici articolari e sono rivestite da cartilagine ialina, detta cartilagine articolare.

Il tessuto che riveste sia l'osso compatto prospiciente la cavità midollare sia le trabecole di osso spugnoso presenti nella stessa cavità è denominato endostio. L'endostio è spesso costituito solo da un monostrato di cellule osteoprogenitrici, che possono differenziarsi in cellule che depongono matrice ossea, gli osteoblasti, e da cellule di rivestimento dell'osso. In considerazione della loro posizione all'interno delle cavità dell'osso, queste cellule sono spesso denominate cellule endostali.

La cavità midollare e gli spazi compresi nell'osso spugnoso contengono midollo osseo. Il midollo osseo rosso è formato da cellule del sangue immature presenti in differenti stadi dello sviluppo e da un intreccio di cellule e fibre reticolari che formano una struttura di supporto agli elementi del sangue in via di sviluppo e ai vasi.

Nelle fasi finali dello sviluppo e nell'adulto, quando anche il ritmo di formazione delle cellule del sangue si riduce, il tessuto presente nella cavità midollare viene a essere prevalentemente formato da cellule adipose e quindi denominato midollo giallo. Nell'adulto, sotto l'effetto di stimoli appropriati, come per esempio in case di una grave emorragia, il midollo giallo può convertirsi in midollo rosso mentre, in condizioni normali, questo è limitato alle cavità dell'osso spugnoso di poche sedi, quali lo sterno e le creste iliache, che sono anche le sedi dei prelievi effettuati a scopo diagnostico o per i trapianti di midollo osseo.

2.3 Istologia: matrice e cellule ossee

2.3.1 Matrice

L'osso è inizialmente depositato come matrice puramente organica, sintetizzata dagli osteoblasti e denominata osteoide quando ancora non è mineralizzata.

La matrice organica dell'osso è formata per il 90% da collagene di tipo I e per il 10% da proteine non collageniche, carboidrati e lipidi, che fanno parte della sostanza fondamentale.

Nonostante le proteine non collageniche rappresentino una componente minore del tessuto, esse si sono rivelate essenziali nei processi di sviluppo, di crescita e di rimodellamento, nonché nei processi riparativi dell'osso. I quattro gruppi principali di proteine non appartenenti alla famiglia del collagene della matrice ossea sono:

- 1) Proteoglicani: contribuiscono a rendere il tessuto osseo resistente al carico, legano i fattori di crescita e possono intervenire nell'inibizione dei processi di mineralizzazione.
- 2) Glicoproteine multiadesive: sono responsabili dell'adesione delle cellule del tessuto osseo e delle fibre collagene alla sostanza fondamentale mineralizzata. Tra le più importanti, vi sono l'osteonectina, le sialoproteine come l'osteopontina e le sialoproteine I e II.
- 3) Proteine (vitamina K-dipendenti) specifiche del tessuto osseo, tra cui l'osteocalcina, la proteina S e la proteina Gla della matrice (MGP).
- 4) Fattori di crescita e citochine, piccole proteine regolatorie, tra cui IGF, TNF- α , TGF- β , PDGF, le proteine morfogenetiche dell'osso (BMP) e le interleuchine (IL-1, IL-6). La componente più esclusiva di questo gruppo è rappresentata dalle BMP, molecole capaci di indurre il differenziamento di cellule mesenchimali in osteoblasti, cioè in cellule che producono tessuto osseo, quindi sono potenti fattori osteoinduttivi. La BMP7 ricombinante umana, anche conosciuta come proteina osteogenica-1, è attualmente utilizzata a scopi terapeutici per indurre la crescita ossea dopo interventi chirurgici che comportano ampie perdite di tessuto osseo, in tecniche di fusione vertebrale o nei trapianti ossei.

Durante la formazione di tessuto osseo, sia le molecole di collagene sia la sostanza fondamentale vanno incontro a mineralizzazione.

I costituenti minerali della sostanza intercellulare sono rappresentati da:

- calcio (99% del calcio dell'organismo, il 26% del peso secco dell'osso),
- fosforo (90% del fosforo dell'organismo, il 12% del peso secco dell'osso),
- sodio (25% del sodio dell'organismo),
- tracce di magnesio, cloro e fluoro.

I più importanti costituenti inorganici della matrice ossea sono l'idrato di calcio e di fosfato sotto forma di cristalli di idrossiapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. L'inizio della nucleazione del minerale all'interno dell'osteide avviene entro pochi giorni dalla deposizione degli ioni calcio e fosfato, ma la maturazione è completata con la propagazione dei cristalli di idrossiapatite nell'arco di diversi mesi e con la nuova sintesi della matrice. Nell'osso maturo sono evidenti i differenti gradi di mineralizzazione.

La mineralizzazione dell'osteoides, oltre a garantire all'osso forza e rigidità per poter resistere al carico e proteggere organi altamente sensibili, permette l'immagazzinamento dei minerali che contribuiscono all'omeostasi generale.

2.3.2 Cellule ossee

Nel tessuto osseo si riscontrano cinque tipi cellulari: cellule osteoprogenitrici, osteoblasti, osteociti, cellule di rivestimento dell'osso e osteoclasti. A eccezione degli osteoclasti, ognuna di queste cellule si trasforma da una forma meno matura in una più matura in accordo con l'attività funzionale (accrescimento dell'osso); gli osteoclasti, invece, originano da una linea cellulare diversa e sono responsabili del riassorbimento osseo, attività che si associa ai fenomeni di rimodellamento delle ossa.

- 1) Cellule osteoprogenitrici: derivano dalle cellule staminali mesenchimali del midollo osseo, che possono differenziarsi in diversi tipi cellulari quali i fibroblasti, gli osteoblasti, gli adipociti, i condrociti e le cellule muscolari. Le cellule osteoprogenitrici sono cellule rinnovabili e sono fondamentali per l'osteogenesi, il processo di formazione di nuovo osso: queste cellule sono quiescenti e rispondono a stimoli molecolari, trasformandosi in cellule più attive di tipo secretorio (osteoblasti), che producono matrice ossea. Le cellule osteoprogenitrici si trovano sulle superfici esterna e interna delle ossa e nella rete di microvasi dell'osso. Da un punto di vista morfologico, le cellule osteoprogenitrici comprendono le cellule periostali (che formano la lamina più interna del periostio), e le cellule endostali, che rivestono le cavità midollari, i canali osteonici (Haversiani) e i canali perforanti (di Volkmann).

Nel corso dello sviluppo delle ossa, le cellule osteoprogenitrici si presentano come cellule appiattite o pavimentose con nucleo poco colorato, allungato o ovoidale e scarso citoplasma acidofilo o debolmente basofilo.

- 2) Osteoblasti: sono cellule differenziate che producono matrice ossea e formano l'osso. Sono cellule secernenti con numerose funzioni e una preservata capacità proliferativa. Producono sia il collagene di tipo I (che rappresenta il 90% delle proteine dell'osso) sia le proteine della matrice ossea, presenti nell'osso iniziale non mineralizzato o osteoides, che non si mineralizza subito.

Gli osteoblasti sono anche le cellule responsabili della calcificazione della matrice ossea, attraverso la secrezione di piccole vescicole della matrice (da 50 a 250 nm), delimitate da membrana e ricche di fosfatasi alcalina. Pare che queste siano attivamente secrete solo nel momento in cui la cellula incomincia a produrre matrice ossea.

Gli osteoblasti hanno una forma cubica o poligonale e si dispongono a formare una singola lamina di cellule a contatto con l'osso in via di formazione. Hanno un citoplasma fortemente basofilo, in cui si riscontrano piccoli granuli, contenenti presumibilmente i precursori della matrice. A differenza degli osteoblasti secernenti, che si osservano nel corso della deposizione attiva di matrice, gli osteoblasti inattivi appaiono come cellule appiattite o sottili poste a rivestire la superficie dell'osso, simili alle cellule osteoprogenitrici. Grazie alla loro capacità di rispondere agli stimoli meccanici, gli osteoblasti possono mediare i cambiamenti che intervengono durante la crescita e il rimodellamento osseo. Alla fine del processo di deposizione di osteoide, l'osteoblasto, circondato da matrice osteoide, diventa un osteocita.

I processi cellulari degli osteoblasti, penetrando nell'osteoide prodotto dalla cellula, si connettono con processi simili degli altri osteoblasti e degli osteociti più vicini, attraverso giunzioni comunicanti, consentendo la comunicazione tra queste cellule situate all'interno del tessuto osseo.

Il differenziamento e lo sviluppo degli osteoblasti dalle cellule osteoprogenitrici dipendono dal rilascio dei fattori di crescita osteoinduttivi o osteopromotori, come le proteine morfogenetiche ossee (*bone morphogenetic proteins*, BMP) e altri fattori di crescita come il fattore di crescita insulino-simile (*insulin-like growth factor*, IGF), il fattore di crescita derivato dalle piastrine (*platelet-derived growth factor*, PDGF) e il fattore di crescita dei fibroblasti (*fibroblast growth factor*, FGF).

- 3) Osteociti: sono le cellule mature dell'osso. Gli osteociti derivano da osteoblasti che hanno ultimato il loro lavoro di sintesi e costituiscono il 90-95% di tutte le cellule ossee nell'uomo ⁴. Quando l'osteoblasto viene a essere completamente circondato da osteoide o matrice ossea, prende il nome di osteocito. Gli osteociti sono responsabili del mantenimento delle caratteristiche proprie della matrice ossea e della capacità di trasduzione meccanica, che vede l'osteocito rispondere a forze

meccaniche applicate all'osso. Gli osteociti possono sintetizzare nuova matrice, o partecipare alla sua degradazione, contribuendo all'omeostasi del calcio.

La morte degli osteociti a seguito di un trauma (frattura), per invecchiamento cellulare o per apoptosi ha come conseguenza il riassorbimento della matrice ossea per attività degli osteoclasti, seguito dalla riparazione o rimodellamento del tessuto osseo a opera degli osteoblasti.

Ogni osteocito occupa uno spazio, o lacuna, che riproduce la forma della cellula, ed estende i suoi processi citoplasmatici nei canalicoli della matrice per entrare a contatto, attraverso giunzioni comunicanti, con osteociti e cellule di rivestimento vicine ⁵.

Gli osteociti appaiono tipicamente più piccoli dei loro precursori, avendo scarso citoplasma perinucleare e mostrano un citoplasma meno basofilo degli osteoblasti.

- 4) Cellule di rivestimento dell'osso: derivano dagli osteoblasti e rivestono la superficie dell'osso nelle zone in cui non sono in atto processi di rimodellamento.

Sono cellule appiattite con ridotto citoplasma e pochi organelli fatta eccezione per la regione perinucleare.

Le cellule di rivestimento dell'osso poste sulle superfici esterne delle ossa sono denominate cellule periostali, quelle che rivestono le superfici interne sono spesso indicate come cellule endostali.

Nei punti di contatto tra i processi delle cellule di rivestimento sono presenti giunzioni comunicanti. Si ritiene che queste cellule abbiano un ruolo nel mantenimento degli osteociti, nel supporto nutritivo a queste cellule immerse nella sottostante matrice ossea e nella regolazione del movimento di calcio e fosfato da e per l'osso. Questa ipotesi nasce dal fatto che i loro processi cellulari si estendono nei canalicoli dell'osso adiacente e si connettono attraverso giunzioni comunicanti con i processi degli osteociti.

- 5) Osteoclasti: sono le cellule responsabili dei processi di riassorbimento del tessuto osseo. Sono grandi cellule multinucleate presenti in sedi di rimozione dell'osso, che si posizionano a diretto contatto con il tessuto osseo dove ha luogo il riassorbimento. Subito sotto l'osteoclasto, a testimoniare l'attività di riassorbimento, può essere osservato un incavo poco profondo, denominato cavità di riassorbimento (lacuna di Howship) ^{6, 7}. Il citoplasma è fortemente acidofilo.

Nel midollo osseo, la formazione degli osteoclasti deriva dalla fusione di cellule progenitrici emopoietiche mononucleate sotto l'effetto di diverse citochine, prodotte dalle cellule stromali. Nelle fasi avanzate di questo processo le cellule destinate a divenire osteoclasti esprimono sulla propria superficie una molecola recettoriale, denominata RANK, il quale interagisce con un ligando molecolare RANK (*RANK ligand*, RANKL) prodotto ed espresso sulla superficie delle cellule stromali. Il sistema di segnale RANK-RANKL è fondamentale per il differenziamento e per la maturazione degli osteoclasti. Questa sequenza di segnale può essere interrotta dall'osteoprotegerina (OPG), che serve da recettore "di richiamo" per il RANKL; a questo punto l'assenza di ligandi disponibili si ripercuote negativamente sulla sequenza di segnale RANK-RANKL agendo come un potente inibitore della formazione di osteoclasti. L'OPG è prodotta prevalentemente dagli osteoblasti ed è controllata da fattori che regolano il metabolismo osseo come l'IL-1, il TNF, il TGF- β , la vitamina D e la prostaglandina E₂.

L'osteoclasto neoformato va incontro a un processo di attivazione per divenire una cellula del riassorbimento osseo e, nel corso di questo processo, diventa una cellula altamente polarizzata.

Gli osteoclasti riassorbono tessuto osseo attraverso il rilascio di protoni e di idrolasi lisosomiali nel microambiente rappresentato dal ridotto spazio extracellulare.

Alcune, se non la maggior parte, delle vescicole degli osteoclasti sono rappresentate da lisosomi il cui contenuto viene rilasciato nello spazio extracellulare. Una volta rilasciati, gli enzimi idrolitici, tra cui la metalloproteasi della matrice, degradano il collagene e altre proteine della matrice ossea. Tuttavia, prima che possa aver luogo la digestione enzimatica, la matrice ossea deve essere decalcificata attraverso l'acidificazione della superficie dell'osso che dà inizio alla dissoluzione della componente minerale della matrice; ciò avviene dalla dissociazione dell'anidrasi carbonica (contenuta nel citoplasma dell'osteoclasto), da cui derivano i protoni, che, trasportati all'esterno, determinano la formazione di un microambiente acido (pH da 5 a 5). L'ambiente acido locale, formatosi nello spazio extracellulare compreso tra l'osso e l'osteoclasto, dà inizio alla degradazione della componente mineralizzata dell'osso (principalmente rappresentata da idrossiapatite) in ioni calcio, fosfati inorganici solubili e acqua.

Quando il riassorbimento di una particolare area di tessuto è completato, gli osteoclasti vanno incontro a fenomeni di apoptosi. Molti farmaci utilizzati per inibire il riassorbimento osseo (per esempio, bifosfonati ed estrogeni) agiscono promuovendo l'apoptosi degli osteoclasti.

L'attività fagocitaria degli osteoclasti è regolata da molti fattori. Un aumento dei livelli di ormone paratiroideo (PTH) promuove il riassorbimento osseo e, in aggiunta alla sua azione sugli osteociti descritta precedentemente, ha un effetto evidente sull'attività degli osteoclasti. La calcitonina, prodotta dalle cellule parafollicolari della ghiandola tiroide, controbilancia tali effetti intervenendo nel ridurre l'attività degli osteoclasti. Altre molecole importanti nella regolazione degli osteoclasti sono la catepsina K e l'anidrasi carbonica II. La mancanza di queste proteine determina l'osteopetrosi, una malattia congenita caratterizzata da un'aumentata densità ossea e da una insufficiente funzione degli osteoclasti: gli osteoclasti non funzionano adeguatamente, il che determina l'aspetto denso delle ossa ai raggi X, ossa che in realtà sono molto fragili e si fratturano facilmente.

2.4 Fisiologia: osteogenesi, rimodellamento e funzioni

2.4.1 Osteogenesi

Lo sviluppo di un osso si classifica tradizionalmente in endocondrale e intramembranoso.

La distinzione tra la formazione di osso endocondrale o intramembranoso si basa sulla presenza o meno di un modello cartilagineo che funziona da elemento precursore dell'osso; nel primo caso si parla di ossificazione endocondrale, nel secondo, più semplice, di ossificazione intramembranosa. Le ossa degli arti e le componenti dello scheletro assile che sostengono il peso del corpo (per esempio le vertebre) i sviluppano per ossificazione endocondrale. Le ossa piatte del cranio e della faccia, la mandibola e la clavicola si sviluppano per ossificazione intramembranosa.

L'esistenza di due tipi diversi di ossificazione non implica che l'osso esistente sia o un osso membranoso o un osso endocondrale: questi nomi si riferiscono esclusivamente al meccanismo attraverso il quale un osso si forma all'inizio del suo sviluppo. Il tessuto osseo iniziale, di tipo endocondrale o intramembranoso, infatti, è presto sostituito dal

successivo rimaneggiamento osseo. L'osso di sostituzione si forma sull'osso preesistente per crescita apposizionale ed è lo stesso in entrambi i casi.

2.4.2 Ossificazione intramembranosa

Nell'ossificazione intramembranosa l'osso si forma per differenziamento di cellule mesenchimali in osteoblasti.

Il primo segno dell'ossificazione intramembranosa si rende evidente nell'uomo intorno all'ottava settimana di gestazione. Alcune cellule mesenchimali, presenti nel mesenchima, migrano e si riuniscono in precise aree che corrispondono alle sedi dove è prevista la formazione di osso. Queste condensazioni di cellule all'interno del tessuto mesenchimale danno inizio al processo di ossificazione intramembranosa. Le cellule mesenchimali si differenziano successivamente in cellule osteoprogenitrici. Con l'avanzamento del processo, il tessuto neoformato diviene più vascolarizzato e gli aggregati di cellule mesenchimali si fanno più grandi e rotondeggianti. Queste cellule si differenziano in osteoblasti che incominciano a produrre i diversi tipi di collagene (prevalentemente molecole di collagene di tipo I) e altre componenti della matrice ossea (osteoidi). Per la continua produzione di matrice ossea gli osteoblasti al suo interno si fanno progressivamente più distanti l'uno dall'altro, pur rimanendo a contatto attraverso sottili processi citoplasmatici; la matrice, inoltre, per l'elevato contenuto di collagene appare più densa del circostante mesenchima, nei cui spazi intercellulari sono presenti solo delicate fibre di tessuto connettivo.

La matrice ossea neoformata appare sotto forma di piccole spicole di forma irregolare e di trabecole.

Dopo un certo tempo la matrice va incontro a calcificazione e i processi citoplasmatici delle cellule che formano l'osso, adesso denominate osteociti, rimangono racchiusi all'interno dei canalicoli. Al contempo, molte cellule mesenchimali circostanti proliferano, dando origine a una popolazione di cellule ostoprogenitrici, alcune delle quali vengono a contatto con le trabecole precedentemente formate, divengono osteoblasti e incominciano ad aggiungere nuova matrice. Grazie a questo processo, denominato accrescimento apposizionale, le spicole si ingrandiscono e si connettono a formare una trama trabecolare avente complessivamente la forma del futuro osso.

Le cellule osteoprogenitrici continuano a dividersi per mitosi e, mantenendosi in numero costante, sono l'origine degli osteoblasti necessari alla crescita delle trabecole ossee; questi, a loro volta, depositano matrice ossea in lamine successive formando trabecole interconnesse.

Il tessuto osseo che si forma in seguito al processo appena descritto prende il nome di osso membranoso o osso intramembranoso.

2.4.3 Ossificazione endocondrale

Anche l'ossificazione endocondrale ha inizio con la proliferazione e l'aggregazione di cellule mesenchimali nelle sedi in cui si formerà tessuto osseo. Per influenza di differenti fattori di crescita di origine fibroblastica (*fibroblast growth factors*, FGF) e di BMP, all'inizio del processo le cellule mesenchimali incominciano a esprimere collagene di tipo II e si differenziano in condroblasti che a loro volta producono matrice cartilaginea.

Al principio si forma un modello di cartilagine ialina che ha sostanzialmente la forma del futuro osseo. Una volta formato il modello cartilagineo, una versione in miniatura dell'osso definitivo, questo si sviluppa per accrescimento interstiziale e apposizionale. L'incremento in lunghezza del modello cartilagineo è determinato dalla crescita di tipo interstiziale; l'aumento in larghezza dipende prevalentemente dall'aggiunta di matrice cartilaginea prodotta da nuovi condrociti che si differenziano in corrispondenza dello strato condrogenico del pericondrio presente intorno al segmento cartilagineo.

Il primo segno di ossificazione è rappresentato dalla comparsa di un manicotto osseo intorno al modello cartilagineo. In questo stadio le cellule del pericondrio nella parte centrale del modello cartilagineo non danno più origine a condrociti, ma a cellule formanti osso, o osteoblasti. Pertanto, il tessuto che avvolge la porzione di cartilagine non è più funzionalmente un pericondrio, ma è ora denominato periostio, nel cui contesto diviene a questo punto riconoscibile uno strato osteogenico. Il risultato di questi cambiamenti è la formazione di una lamina di tessuto osseo giustapposta al modello cartilagineo.

Questo tipo di osso può essere classificato come osso periostale, in dipendenza della sede in cui si è formato, o come osso intramembranoso, per le modalità che stanno alla base della sua formazione.

Nel caso delle ossa lunghe, con la formazione di questo manicotto di osso periostale (collare osseo) in corrispondenza della porzione diafisaria del modello cartilagineo, i condrociti della regione intermedia del modello cartilagineo divengono ipertrofici, per cui la matrice cartilaginea che li circonda va incontro a processi di riassorbimento. Le cellule ipertrofiche incominciano a sintetizzare fosfatasi alcalina e, nel contempo, ha inizio la calcificazione della matrice cartilaginea. La cartilagine calcificata impedisce la diffusione di sostanze nutritive determinando la morte dei condrociti all'interno del modello cartilagineo. Con la morte dei condrociti gran parte della matrice viene demolita e si formano delle cavità. Le cellule periostali migrano all'interno della cavità insieme ai vasi che si stanno sviluppando e si trasformano in cellule osteoprogenitrici. La cartilagine calcificata demolita viene rimossa in modo completo, e permangono irregolari spicole cartilaginee in cui le cellule periostali primitive vengono a contatto, si trasformano in osteoblasti e su cui incominciano a depositare osso (osteoide); pertanto, il tessuto osseo che si forma con questa modalità può essere designato come osso endocondrale. L'insieme di tessuto osseo, inizialmente composto solo da uno strato sottile, e della sottostante cartilagine calcificata viene denominato trabecola mista.

Questo tipo di trabecole rimangono per poco tempo, fino a che la componente costituita da cartilagine calcificata non viene rimossa. La rimanente componente ossea della trabecola può continuare a svilupparsi per crescita apposizionale e divenire più larga e più resistente o, al contrario può andare incontro a riassorbimento per la formazione di nuove trabecole.

2.4.4 Rimodellamento

Per l'allungamento delle ossa è necessario il processo di rimodellamento: esso consiste in un riassorbimento preferenziale di osso in alcune aree e nella deposizione di osso in altre.

Il processo per il quale vengono formati nuovi osteoni è indicato come rimodellamento interno. La formazione di un nuovo osteone nell'osso compatto ha inizio con la preparazione, a opera dell'attività degli osteoclasti, di una cavità allungata, la cavità di riassorbimento, che avrà le dimensioni del nuovo osteone. Quando, per riassorbimento di osso compatto, gli osteoclasti hanno formato una cavità cilindrica di appropriate

dimensioni, in essa penetrano i vasi sanguigni e il tessuto connettivo che li circonda e subito dopo incomincia a depositarsi sulla sua parete nuovo tessuto osseo. Questi due aspetti dell'attività cellulare, più precisamente il riassorbimento a opera degli osteoclasti e l'attività di sintesi degli osteoblasti, costituiscono l'unità di rimodellamento dell'osso. Un'unità di rimodellamento è formata da due parti: un cono di escavazione (anche indicato come canale di riassorbimento) e un cono di riempimento. Il cono di escavazione è costituito da osteoclasti attivi seguiti da anse vascolari e periciti. Esso include anche numerose cellule in mitosi che formano osteoblasti, ulteriori periciti e cellule endoteliali. (Si ricordi che gli osteoclasti originano dai monociti del sangue). Gli osteoclasti scavano un canale di circa 200 μm di diametro, le cui dimensioni determinano il futuro diametro del futuro osteone (o sistema Haversiano). Il cono di escavazione rappresenta solo una piccola parte dell'intera lunghezza dell'unità di rimodellamento dell'osso e, pertanto, è meno frequentemente riconoscibile rispetto al cono di riempimento.

A seguito del riassorbimento osseo a opera degli osteoclasti, il nuovo osso viene depositato dall'azione degli osteoblasti ⁸. Dal punto di vista del rimodellamento osseo, è stato ipotizzato che gli osteoclasti riconoscano e siano attratti dai siti scheletrici con una integrità meccanica compromessa, e inizino il processo di rimodellamento osseo allo scopo di produrre nuovo osso meccanicamente competente ^{9, 10}. In generale, il tessuto osseo risponde a schemi di carico aumentando la sintesi e modificando la composizione, organizzazione, e proprietà meccaniche ¹¹.

Le evidenze indicano che lo stesso vale per l'osso in riparazione. Quando l'osso sperimenta un carico meccanico, i meccanocettori sono direttamente stimolati, il che dà inizio al processo di turnover osseo per rigenerare e riparare l'osso nell'area. Inoltre, la pressione aumenta l'espressione di M-CSF, aumentando il differenziamento osteoclastico nel midollo osseo ¹². Gli osteoclasti sono anche direttamente stimolati dagli osteoblasti e condrociti che secernono prostaglandine in risposta alla pressione meccanica. La matrice extracellulare può anche promuovere il turnover osseo attraverso la trasmissione dei segnali.

Dopo che il diametro del futuro sistema Haversiano è stato stabilito, gli osteoblasti incominciano a depositare la matrice organica dell'osso (osteoide) sotto forma di una serie di lamelle successive alla parete del canale. Con il passare del tempo la matrice

ossea delle lamelle di osso depositate in successione, dalla periferia verso il centro, il canale che rimane alla fine del processo ha raggiunto il diametro relativamente stretto del canale di Havers definitivo.

L'osso compatto definitivo comprende sistemi Haversiani diversi per età e dimensioni: nei sistemi Haversiani più giovani la mineralizzazione è meno completa che nei sistemi più vecchi, in quanto vi è una mineralizzazione secondaria che progressivamente continua (in qualche misura ma non completamente) persino dopo che l'osteone si è completamente formato. Nell'adulto i processi di deposizione bilanciano quelli di riassorbimento, mentre negli anziani il riassorbimento spesso prevale sulla deposizione e, se lo squilibrio è troppo elevato, si sviluppano forme di osteoporosi.

2.4.5 Funzioni

Le principali funzioni dell'osso sono di fornire locomozione, protezione agli organi e omeostasi minerale. L'equilibrio tra il riassorbimento osseo e la deposizione è influenzato dalla tensione meccanica, dai fattori ambientali locali e dagli ormoni sistemici.

2.4.6 Proprietà meccaniche

Le proprietà meccaniche distintive dell'osso contribuiscono alla sua resistenza e capacità di consentire il movimento.

L'osso è un tessuto altamente dinamico che ha la capacità di adattarsi in base ai bisogni fisiologici. Perciò, l'osso modifica le sue proprietà meccaniche secondo le necessità metaboliche e meccaniche ^{13, 14}. Il calcio e il fosforo sono i principali componenti minerali dell'osso presenti sotto forma di cristalli di idrossiapatite. L'idrossiapatite regola l'elasticità, la rigidità e la resistenza alla trazione. Il meccanismo di adattamento scheletrico è eseguito principalmente dai processi di riassorbimento e di formazione ossea, chiamati collettivamente rimodellamento osseo.

La resistenza ossea è determinata dalla combinazione di qualità, quantità e tasso di turnover osseo. È ben stabilito che una perdita di densità, o di qualità ossea, diminuisce la resistenza ossea e determina un aumento dell'incidenza di fratture. Tuttavia, diverse condizioni patologiche caratterizzate da un aumento della densità ossea, come per esempio la malattia di Paget, sono anche associate a una riduzione

della resistenza ossea e un aumento dell'incidenza delle fratture; di conseguenza la qualità dell'osso è un importante fattore nel determinare la resistenza ossea.

2.4.7 Proprietà metaboliche

Il tessuto osseo rappresenta una riserva di calcio per l'organismo. In molti processi fisiologici il mantenimento dei normali livelli di calcio (omeostasi) rappresenta un aspetto importante per la salute e la vita ^{15, 16}.

Il meccanismo di deposito del calcio da parte degli osteoblasti include il trasporto di fosfato e calcio con l'alcalinizzazione per assorbire gli acidi prodotti con la deposizione della matrice; la mineralizzazione della matrice con il calcio avviene per diffusione passiva e produzione di fosfato. La mobilizzazione del calcio, a opera degli osteoclasti, è mediata dalla secrezione acida. Sia le cellule che formano osso che quelle che lo riassorbono usano i segnali del calcio come regolatori del differenziamento e dell'attività ¹⁷. Ciò è stato studiato in maggior dettaglio sugli osteoclasti: sia il differenziamento che la motilità degli osteoclasti sono regolati dal calcio.

Il calcio è ottenuto dalla dieta anche se l'osso è il principale deposito di calcio e un organo regolatorio chiave per l'omeostasi del calcio. L'osso, in maggior parte, risponde ai segnali calcio-dipendenti provenienti dalle ghiandole paratiroidi e dai metaboliti della via della vitamina D, tuttavia può direttamente rispondere al calcio extracellulare nel caso in cui la regolazione paratiroidea venga persa.

Il calcio può passare dalla matrice ossea al sangue se i livelli in circolo dello ione scendono al di sotto di un punto critico (la concentrazione di calcio nell'uomo, in condizioni fisiologiche, va da 8.9 a 10.1 mg/dL). Al contrario, eventuali eccessi di calcio nel sangue possono essere rimossi e depositati nel tessuto osseo.

Si raggiunge l'omeostasi del calcio sierico attraverso un complesso processo regolatorio, per cui un equilibrio tra riassorbimento, assorbimento e secrezione ossea nell'intestino e il riassorbimento e la escrezione da parte dei reni è finemente regolata dagli ormoni osteotropici ¹².

L'equilibrio delle concentrazioni sanguigne del calcio sierico ionizzato è determinato da una complessa interazione tra l'ormone paratiroideo (PTH, prodotto dalle ghiandole paratiroidee), la vitamina D e la calcitonina (secreta dalle cellule parafollicolari della ghiandola tiroide). Gli altri ormoni osteotropici endocrini che influenzano il metabolismo

osseo includono gli ormoni tiroidei, gli ormoni sessuali e l'acido retinoico. Inoltre, il fattore di crescita dei fibroblasti aiuta l'omeostasi del fosfato.

È evidente, quindi, come l'apporto del calcio dalla dieta, dalle ossa e dal rilascio attraverso il tratto gastrointestinale, mantenga l'omeostasi del calcio.

Il PTH stimola il rilascio del calcio dal tessuto osseo, riduce il suo rilascio da parte del rene e aiuta la conversione della vitamina D nella sua forma biologicamente attiva (1,25-diidrossicolecalciferolo) ¹⁸. circolante regola il calcio sierico e agisce sull'osso per portare bassi livelli di calcio nel sangue a una concentrazione normale, quindi viene rilasciato in caso di ipocalcemie. Il PTH si lega ai recettori degli osteoblasti, aumentando l'espressione di RANKL e il legame di questo con RANK espresso dagli osteoclasti ¹⁹. Questo segnale stimola il rimodellamento osseo stimolando gli osteoclasti a riassorbire osso, consentendo così il rilascio di calcio nel sangue. Il PTH riduce anche l'escrezione renale di calcio, aumentandone il riassorbimento da parte del rene e stimola l'assorbimento di questo ione a livello intestinale; inoltre, interviene nel mantenimento dell'omeostasi stimolando l'escrezione a livello renale dell'eccesso di fosfati prodotti dal riassorbimento osseo.

La calcitonina, prodotta dalle cellule T, è un peptide di 32 amminoacidi il cui ruolo fisiologico principale è la soppressione del riassorbimento osseo, inibendo gli effetti del PTH sugli osteoclasti. I recettori della calcitonina sono presenti in alto numero sugli osteoclasti e sui loro precursori ¹². Perciò, la calcitonina è in grado anche di agire direttamente sulle cellule osteoclastiche in tutte le fasi del loro sviluppo per ridurre il riassorbimento osseo prevenendo la fusione dei preosteoclasti mononucleati, inibendo il differenziamento e prevenendo il riassorbimento da parte di osteoclasti maturi ¹⁹. La concentrazione e la fosforilazione dei recettori della calcitonina decrescono in presenza della calcitonina. Di conseguenza, l'effetto della calcitonina sugli osteoclasti è transiente e così non viene sfruttato per le applicazioni cliniche terapeutiche.

La vitamina D è coinvolta nell'assorbimento del calcio ¹⁸. Una riduzione dell'assunzione del calcio e della vitamina D e un deficit di estrogeni potrebbe contribuire anche a un deficit di calcio ²⁰.

I fattori ormonali come gli ormoni retinoidi, tiroidei e steroidei sono in grado di passare attraverso le membrane biologiche e di interagire con i recettori intracellulari per avere un maggior impatto sul tasso di riassorbimento osseo. La carenza di estrogeni causa

un aumento del riassorbimento osseo così come una riduzione della formazione di nuovo osso ¹⁶. L'apoptosi degli osteociti è stata documentata anche in carenza di estrogeni. In aggiunta agli estrogeni, il metabolismo del calcio gioca un ruolo significativo nel turnover osseo, e la carenza di calcio e vitamina D causa una compromessa deposizione ossea.

L'osso è capace di autoriparare il danno. La prima risposta a una frattura è simile alla risposta a un qualsiasi tipo di insulto che determini un danno tissutale e fenomeni emorragici.

2.5 Patologia: disordini

2.5.1 Osteoporosi

L'osteoporosi è una condizione comune caratterizzata da alterazioni macro- e microarchitetturali. Ci sono molteplici eziologie di questa malattia sistemica, che includono l'osteoporosi post-menopausale, associata all'età, indotta da glucocorticoidi, correlata al cancro, da deplezione di androgeni e da inibitori delle aromatasi ²¹. Tutte le forme sono caratterizzate da una ridotta resistenza ossea e un aumentato rischio di fratture, associato a un elevato livello di morbidità e mortalità.

L'osteoporosi post-menopausale è la forma più comune ed è causata da un calo della secrezione degli estrogeni a seguito della menopausa. Tale condizione è caratterizzata da una rapida perdita di BMD (*bone mineral density*) trabecolare e, in misura minore, da una perdita della corticale ²¹.

2.5.2 Osteopetrosi

L'osteopetrosi è un gruppo di patologie correlate, caratterizzate da un pronunciato aumento di BMD causato da un turnover osseo anormale, e in ciò, in qualche modo, è l'opposto dell'osteoporosi. Queste condizioni sono ereditarie e la modalità di trasmissione varia da autosomica dominante ad autosomica recessiva. Aumenti nel BMD in questa popolazione di pazienti sono causati da molteplici difetti nel riassorbimento osseo osteoclastico. Questi includono un più alto o più basso numero di osteoclasti, differenziamento alterato, mancanza di anidrasi carboniche, capacità di formare un orletto striato (*ruffled border*) e alterazioni nelle vie del segnale cellulare ²². In molti casi, è la capacità degli osteoblasti di creare un ambiente acido nelle lacune

per riassorbire l'osso che in qualche modo è compromessa, che alla fine determina un aumento nella formazione ossea.

2.5.3 Osteomalacia

La vitamina D è essenziale al metabolismo del calcio e del fosforo nel corpo, che sono i minerali chiave per la formazione dell'osso ¹⁸. Una carenza di vitamina D, o l'incapacità di assorbirla, è una condizione comune, specialmente nei climi nordici, poiché la presenza di vitamina D è determinata principalmente dall'esposizione al sole e dalla dieta. Altre condizioni potrebbero predisporre a una carenza di vitamina D, come per esempio i tumori oncogenici o benigni e le malattie al fegato. Nel caso di un'insufficienza di vitamina D, la mineralizzazione dell'osso è compromessa, risultando in una condizione chiamata osteomalacia. Quando la malattia colpisce i bambini, è denominata rachitismo. Le caratteristiche chiave dell'osteomalacia sono ossa che contengono una normale matrice di collagene e con una struttura osteoide, ma sprovvista di una corretta mineralizzazione, risultando in un ammorbidimento delle ossa ²³. L'osteomalacia differisce dall'osteoporosi in quanto modifica l'osso mentre si sta sviluppando, invece l'osteoporosi indebolisce le ossa che si sono già formate. La gravità varia ampiamente da una manifestazione asintomatica a una morte nella prima infanzia. Nonostante l'aumento nella densità ossea, l'osso neoformato è di scarsa qualità e i sintomi includono un'aumentata incidenza di fratture, neuropatia e bassa statura. Il trattamento dell'osteomalacia consiste nel ribaltamento della condizione di carenza di vitamina D, di solito attraverso un'integrazione dietetica in associazione alla rimozione delle cause dell'insufficienza. Il trattamento precoce di questa condizione può implicare il trapianto di midollo osseo.

2.5.4 Osteonecrosi

La morte cellulare si verifica quando un'ischemia colpisce un osso per un prolungato periodo di tempo, spesso a causa di un'interruzione dell'afflusso di sangue. Le cellule della linea ematopoietica sono le più inclini a risentire il negativo effetto causato dall'ischemia e non possono sopravvivere per più di 12 ore senza un adeguato apporto di sangue ²⁴. Le cellule direttamente responsabili della mineralizzazione ossea e del turnover – osteoblasti, osteoclasti e osteociti – risentono meno dell'anossia, sebbene queste vadano incontro a morte cellulare dopo 48 ore di anossia. Se l'afflusso di

sangue riprende rapidamente, la guarigione può avvenire e l'osso può riprendersi. Tuttavia, dopo tale periodo critico di tempo, l'osso in questione andrà in necrosi, richiedendo una parziale o totale resezione, seguita da una ricostruzione. L'osteonecrosi ha molteplici eziologie che includono le radiazioni, l'uso di bisfosfonati, l'uso di steroidi, l'ipertensione e in alcuni casi l'artrite e il lupus. Nel campo dentale, l'osteonecrosi dei mascellari da bisfosfonati (*Bisphosphonate-related osteonecrosis*, ONJ) è motivo di crescente preoccupazione. L'ONJ è definita come un'area di osso esposto che non guarisce entro le 8 settimane a seguito dell'identificazione da parte di un clinico ²⁵. I pazienti affetti da ONJ da bisfosfonati possono non aver ricevuto precedenti radiazioni alle regioni craniofacciali. L'uso di bisfosfonati orali è associato con un più basso rischio e un'incidenza pari allo 0.001-0.04% in confronto a quei pazienti che assumono bisfosfonati intravenosi che hanno una più alta incidenza di ONJ, pari allo 0.8-12% ²⁶. Questo è probabilmente dovuto a un regime a più alto dosaggio e agli effetti della malattia in fase di trattamento. I bisfosfonati orali sono tipicamente usati per trattare l'osteoporosi, mentre i bisfosfonati intravenosi sono somministrati nel trattamento della malattia di Paget, mieloma multiplo e altre condizioni.

2.5.5 Osteomielite

L'osteomielite è un'infezione dell'osso, e può essere classificata in base alla causa dell'infezione, alla prognosi, all'anatomia dell'osso, ai fattori dell'ospite e alle manifestazioni cliniche ²⁷. Fratture aperte, chirurgie e condizioni come il diabete mellito e malattie vascolari periferiche, aumentano il rischio di sviluppare l'osteomielite. L'osteomielite con un'origine ematogena è molto più comune nella popolazione pediatrica. L'osteomielite viene diagnosticata con l'isolamento dei batteri in associazione a immagini diagnostiche, ma può essere difficile. Il trattamento prevede una terapia antibiotica insieme a drenaggio, pulizia chirurgica (debridement) e altri trattamenti chirurgici appropriati, compresa la stabilizzazione ossea e l'innesto di pelle ²⁸.

2.5.6 Osteogenesi imperfetta

L'osteogenesi imperfetta (OI) è un gruppo di disordini genetici in cui la formazione del collagene è compromessa, risultando in un osso con una ridotta qualità. Fratture,

fragilità ossea e osteopenia sono caratteristiche comuni di queste malattie. L'OI è relativamente rara. Forme autosomiche dominanti e recessive esistono, sebbene la forma autosomica dominante sia la più comune ²⁹. La manifestazione clinica dell'OI ha delle caratteristiche comuni con altre malattie del metabolismo osseo che includono fratture, deformità ossee e lassità articolare. Inoltre, le caratteristiche distintive dell'OI includono perdita dell'udito, fragilità vascolare, sclera blu e dentinogenesi imperfetta. I difetti nel collagene di tipo I, che includono interruzioni nelle interazioni tra collagene e proteine non collagene, matrice indebolita, interazioni cellula-cellula e cellula-matrice difettose, e la mineralizzazione tissutale alterata contribuiscono all'eziologia della forma autosomica dominante ³⁰. Nella forma recessiva, una mancanza di una delle tre componenti del complesso di idrossilazione del collagene prolil 3 determina una ridotta capacità del procollagene di tipo I di andare incontro a modificazioni post-traduzionali. La gravità della malattia, così come la presenza di caratteristiche definite, varia ampiamente.

Le molteplici opzioni terapeutiche che sono utilizzate per il trattamento dei sintomi dell'OI includono chirurgia, collaborazioni con specialisti dell'udito, dentali e polmonari e farmaci come i bisfosfonati e l'ormone della crescita umano ricombinante.

2.5.7 Altri disordini

Numerose altre condizioni possono influenzare l'omeostasi ossea, che includono l'iperparatiroidismo primario e secondario, la malattia di Paget e la displasia fibrosa. L'iperparatiroidismo è causato da una sovrapproduzione di PTH, il quale promuove il riassorbimento del calcio e del fosforo dal tessuto osseo per aumentare il livello del calcio sierico a livelli normali ³¹. L'iperparatiroidismo primario è più comunemente causato da un adenoma della ghiandola paratiroidea, mentre l'iperparatiroidismo secondario si manifesta quando, in risposta a bassi livelli di calcio sierico, la produzione del PTH viene sovrastimolata. L'iperparatiroidismo spesso si presenta senza sintomi e viene diagnosticato durante screening di routine. Le manifestazioni cliniche sono molto simili a quelle del rachitismo. Il trattamento include l'identificazione e l'eliminazione della causa iniziale.

La malattia di Paget è una condizione in cui il metabolismo osseo è significativamente più alto del normale, con la formazione ossea che supera il riassorbimento ³². Questo

comporta un'eccessiva formazione ossea e potrebbe colpire uno o più ossa. L'osso pelvico è il più comunemente colpito. Le ossa affette, nonostante abbiano un'aumentata formazione ossea, sono deboli e deformi. Questo è causato da una formazione irregolare delle fibre di collagene all'interno delle ossa. La terapia con i bisfosfonati è efficace nel ridurre il turnover osseo in questa popolazione di pazienti, sebbene comporti un aumentato rischio di sviluppare ONJ. Circa lo 0.001-0.04% dei pazienti che assumono bisfosfonati per il trattamento della malattia di Paget, sviluppa ONJ ²⁶.

La displasia fibrosa potrebbe colpire molteplici ossa, ma nel 60% dei casi è interessato solo un osso ²⁹. e si presenta più comunemente nell'infanzia. Le lesioni displastiche fibrose si formano nella cavità midollare fino all'osso corticale e comprendono la cartilagine ialina, l'osso immaturo e le cellule progenitrici osteoblastiche. I sintomi di questa condizione comprendono fratture e dolore alle ossa. In particolare, questa condizione ha altri sintomi craniofacciali, che includono deformità ossee craniofacciali, esoftalmosi e anomalie dentali.

2.6 Osso alveolare: struttura e classificazioni

2.6.1 Anatomia macroscopica

Il processo alveolare è quella porzione dell'osso mascellare e della mandibola che forma e sostiene gli alveoli dei denti. Il processo alveolare si estende dall'osso basale e si sviluppa in concomitanza con la formazione e l'eruzione dei denti. È costituito da osso formato sia da cellule provenienti dal follicolo dentale (che producono osso alveolare proprio) sia da cellule indipendenti dal follicolo (che producono osso alveolare). Insieme al cemento radicolare e alla membrana parodontale, l'osso alveolare costituisce l'apparato di attacco dei denti, la cui principale funzione è quella di distribuire le forze generate, per esempio, nel corso della masticazione o di altri contatti fra i denti.

A livello del mascellare, l'osso che copre le superfici radicolari è considerevolmente più spesso sul versante palatale rispetto a quello vestibolare. Dal punto di vista anatomico le pareti degli alveoli, osso alveolare proprio, così come le pareti esterne del processo alveolare sono rivestite da osso compatto, corticale, mentre l'area compresa tra le pareti di osso compatto è occupata da osso spugnoso. Questo occupa

la maggior parte dei setti interdentali ma solo una porzione relativamente piccola delle pareti ossee vestibolari e palatali. L'osso spugnoso contiene trabecole ossee la cui architettura e la cui grandezza sono in gran parte determinate geneticamente, mentre solo in parte sono il risultato delle forze a cui i denti sono sottoposti durante la loro funzione. Lo spessore osseo delle superfici vestibolare e palatale del processo alveolare varia da una regione all'altra: la piastra ossea è spessa a livello delle superfici palatale e vestibolare dei denti molari, ma sottile nella regione anteriore della bocca. A livello della mandibola, l'osso che riveste l'osso alveolare proprio è spesso in continuità con l'osso corticale, della superficie linguale e di quella buccale dei processi alveolari. Anche qui, lo spessore dell'osso a livello delle superfici buccale e linguale del processo alveolare varia da una regione all'altra: nella regione degli incisivi e in quella dei premolari l'osso compatto posto a livello della superficie buccale dei denti è molto più sottile di quello situato a livello della superficie linguale dei denti; nella regione dei molari, invece, lo spessore dell'osso compatto è maggiore a livello della superficie buccale rispetto a quella linguale.

Le differenze morfostrutturali tra le varie zone dei mascellari sono state esaminate mediante studi anatomici ^{33, 34}. Questi studi hanno investigato lo spessore e la densità delle trabecole ossee e il volume medio occupato dalle trabecole (MTV, *Mean Trabecular Volume*). In entrambe le arcate si è riscontrato un gradiente antero-posteriore di MTV, con i valori mandibolari costantemente superiori a quelli mascellari. Lo spessore delle trabecole è superiore nella mandibola, mentre nel mascellare superiore vi è una notevole variabilità nella morfologia trabecolare tra le varie regioni. Le differenze morfostrutturali tra le arcate si possono spiegare in termini biomeccanici: la mandibola è in costante movimento a differenza del mascellare superiore, solidale con il cranio, e l'osso mandibolare deve essere più rigido, robusto e possedere una maggiore resistenza alla torsione. L'elevato stress biomeccanico a cui è sottoposta la mandibola viene compensato da uno spesso strato corticale basale e da una più densa struttura trabecolare a livello dell'osso spongioso, rispetto al mascellare superiore ³⁵. Sulla superficie vestibolare del mascellare e della mandibola, in corrispondenza della porzione coronale della radice, il rivestimento osseo talvolta è estremamente sottile, o del tutto assente, con conseguente formazione di una cosiddetta deiscenza. Se, invece, l'osso è presente nella porzione più coronale di tale area, e il difetto localizzato

apicalmente, si parla di fenestrazione. Questi difetti si verificano spesso quando un dente è situato al di fuori dell'arcata e più frequentemente sono a carico dei denti anteriori rispetto a quelli posteriori. In tali difetti la radice è coperta solamente da un attacco di tessuto connettivo e dalla gengiva soprastante.

La parete ossea a livello delle superfici buccale e linguale dei denti presenta una notevole diversità di spessore, per esempio fra la regione premolare e quella molare. È da osservare, per esempio, come la presenza della linea obliqua conferisca al processo osseo, sulla faccia buccale del secondo e del terzo dente molare, un aspetto a "mensola".

2.6.2 Anatomia microscopica

A livello del setto interprossimale tra due denti (premolari), l'osso alveolare proprio (*alveolar bone proper*) compatto è adiacente al legamento parodontale dei due denti, mentre l'osso trabecolare occupa l'area tra le pareti di osso alveolare proprio. L'osso trabecolare è composto da osso mineralizzato (*mineralized bone*) e midollo osseo (*bone marrow*).

A livello dell'area di forcazione di un molare mandibolare, l'osso mineralizzato, così come nel setto, è costituito da osso lamellare (lamelle circonferenziali, osteoni a lamelle concentriche e lamelle interstiziali), mentre il midollo osseo contiene adipociti, struttura vascolari e cellule mesenchimali indifferenziate. Il principale componente minerale dell'osso è l'idrossiapatite.

L'osso mineralizzato adiacente al legamento parodontale, detto osso alveolare proprio, od osso fascicolato (*bundle bone*), presenta una larghezza variabile tra 200 e 500 µm. L'osso alveolare proprio è costituito da osso lamellare che comprende lamelle circonferenziali.

L'osso alveolare è un tessuto di origine mesenchimale e non si considera parte integrante dell'apparato di attacco vero e proprio. Come detto in precedenza, l'osso alveolare proprio, insieme al legamento parodontale e al cemento, è responsabile dell'attacco tra dente e scheletro. Sia l'osso alveolare sia l'osso alveolare proprio possono andare incontro a modifiche adattative che rappresentano il risultato di richieste funzionali alterate. L'osso alveolare proprio delimita le lamelle e in esso si inseriscono le fibre di Sharpey.

Ricordiamo che l'osso lamellare è caratterizzato dalla presenza di osteoni, ciascuno dei quali contiene un vaso sanguigno disposto in un canale di Havers al centro dell'osteone. L'osteone contiene un gran numero di osteociti disposti nelle lacune osteocitarie dell'osso lamellare. Gli osteociti sono in connessione attraverso canalicoli scavati nell'osso, che contengono le proiezioni citoplasmatiche degli osteociti e che mettono anche in comunicazione gli osteociti con gli osteoblasti posti sulla superficie ossea. Il sistema canalicolare-lacunare formato dagli osteociti è essenziale per il metabolismo cellulare, permettendo la diffusione di nutrienti e prodotti di rifiuto. La superficie fra gli osteociti, con i loro processi citoplasmatici, e la matrice mineralizzata è molto ampia. Questa enorme superficie di scambio ha una funzione regolatrice, per esempio dei livelli sierici di calcio e di fosfato attraverso meccanismi di controllo ormonale. Lo spazio tra i vari osteoni è riempito dalle cosiddette lamelle interstiziali. Gli osteoni non sono solo unità strutturali, ma anche metaboliche. Pertanto, il nutrimento delle cellule ossee è assicurato dai vasi sanguigni posti nei canali Haversiani e dalle anastomosi che decorrono nei canali di Volkmann.

Nell'osso alveolare proprio sono contenute lamelle circonferenziali e fibre di Sharpey che si estendono in direzione laterale nel legamento parodontale.

Tutte le sedi di attiva formazione ossea contengono osteoblasti. La superficie esterna dell'osso è rivestita da uno strato di tali cellule, a loro volta organizzate nel periostio, comprendente anche fibre collagene densamente ammassate. Sulla "superficie interna" dell'osso, ossia negli spazi midollari, vi è l'endostio, che presenta caratteristiche simili a quelle del periostio.

L'osso alveolare è continuamente rinnovato in risposta alle esigenze funzionali. I denti erompono e migrano in direzione mesiale per tutto l'arco della vita, al fine di compensare quanto perduto a causa dell'attrito. Tali movimenti dei denti implicano un rimodellamento dell'osso alveolare. Durante il processo di rimodellamento le trabecole ossee sono continuamente riassorbite e riformate e la massa di osso corticale è riassorbita e rimpiazzata da nuovo osso. Durante il riassorbimento dell'osso corticale si formano canali di riassorbimento attraverso la proliferazione di vasi sanguigni. Tali canali, che al loro centro contengono un vaso sanguigno, sono riempiti in seguito da nuovo osso attraverso la formazione di lamelle che si dispongono concentricamente intono al vaso sanguigno. Si stabilisce così un nuovo sistema Haversiano.

Il riassorbimento osseo è sempre associato all'azione degli osteoclasti, cellule grandi, multinucleate, specializzate nella distruzione della matrice mineralizzata. Gli osteoclasti sono cellule emopoietiche (derivano dai monociti nel midollo osseo). Il riassorbimento del tessuto duro avviene attraverso la liberazione di sostanze acide (acido lattico, ecc.) che formano un ambiente acido in cui vengono sciolti i sali minerali del tessuto osseo. Le sostanze organiche rimanenti sono eliminate da enzimi e dalla fagocitosi osteoclastica. Gli osteoclasti attivi nel processo di riassorbimento aderiscono alla superficie dell'osso mediante recettori e creano piccole cavità chiamate *lacune di Howship*. Gli osteoclasti sono mobili e in grado di migrare sulla superficie ossea. Nella fase attiva di rimodellamento, nel tessuto osseo è sempre presente un'unità ossea pluricellulare, che ha un fronte di riassorbimento caratterizzato dalla presenza di osteoclasti e un fronte di formazione caratterizzato dalla presenza di osteoblasti.

Sia l'osso alveolare compatto sia quello spugnoso sono in continuo rimodellamento (riassorbimento seguito da formazione di nuovo tessuto osseo) in risposta agli spostamenti dei denti e ai cambiamenti funzionali delle forze che agiscono sui denti. Il rimodellamento dell'osso trabecolare inizia con il riassorbimento della superficie ossea da parte degli osteoclasti. Dopo un breve periodo, gli osteoblasti iniziano a depositare nuovo osso, formando, alla fine, una nuova unità pluricellulare, delimitata da una linea di inversione.

Le fibre collagene del legamento parodontale s'inseriscono nell'osso mineralizzato che riveste la parete dell'alveolo del dente. Questo tipo di osso, chiamato osso alveolare proprio od osso fascicolato (*bundle bone*), possiede un elevato turnover. Le porzioni di fibre collagene che si inseriscono nell'osso fascicolato sono chiamate fibre di Sharpey. Queste fibre sono mineralizzate alla loro periferia, ma spesso hanno un nucleo centrale non mineralizzato. I fasci di fibre collagene che si inseriscono nell'osso fascicolato hanno generalmente un diametro maggiore e sono meno numerosi dei corrispondenti fasci di fibre che si inseriscono nel cemento, dalla parte opposta del legamento parodontale. Alcuni singoli fasci di fibre possono essere seguiti per tutto il loro decorso dall'osso alveolare al cemento. Tuttavia, nonostante si tratti dello stesso fascio di fibre, il collagene adiacente all'osso è sempre meno maturo di quello adiacente al cemento. Il collagene vicino al dente ha infatti un basso turnover. Quindi,

se il collagene adiacente all'osso è rinnovato relativamente in fretta, quello adiacente alla radice si rinnova invece lentamente o non si rinnova affatto.

2.6.3 Classificazioni

Una delle più comuni classificazioni cliniche del tipo di osso, nel campo dentale, si basa sulle differenti proporzioni relative tra componente corticale e spugnosa a livello delle ossa mascellari ³⁶. Nella classe I si ha un tipo di osso prevalentemente corticale (come quello a volte presente a livello della mandibola anteriore), mentre nella classe IV l'osso è quasi interamente spugnoso (come spesso si ritrova nel mascellare superiore posteriore).

In seguito, Misch ha ulteriormente caratterizzato le quattro classi in base alla percezione tattile del clinico della resistenza incontrata all'atto della fresatura ossea per il posizionamento dell'impianto ³⁷.

Esistono altre classificazioni del tipo di osso che si basano sull'aspetto istologico del tessuto ³⁸ o sulla densità ossea valutata su scala Hounsfield derivante dall'analisi delle TC ^{39, 40}.

	I	II	III	IV
Lekholm et al., 1985	Osso quasi interamente occupato da uno strato omogeneo di osso compatto	Osso con spessa corticale compatta attorno a osso trabecolare denso	Osso con sottile corticale attorno a osso trabecolare denso	Osso con sottile corticale attorno a osso trabecolare di bassa densità
Misch, 1990	Sensazione di trapanare legno di quercia o di acero	Sensazione di trapanare pino o abete	Sensazione di trapanare legno di balsa	Sensazione di trapanare polistirolo
Trisi et al., 1999	<i>Hard/dense</i> (BV > 76.54%)	<i>Normal</i> (BV: 28.28-76.54%)		<i>Soft</i> (BV < 28.28%)
Misch, 1999	D1	D2	D3	D4
	>1250 HU	850-1250 HU	350-850 HU	150-350 HU
Norton et al., 2001	>850 HU	500-850 HU		<0-500 HU

Tabella 1 Classificazioni dell'osso alveolare

3. IL CALORE

3.1 Definizione, formula e unità di misura

Siamo sempre stati abituati ad associare alti valori di qualcosa che chiamiamo “temperatura” a oggetti caldi e bassi valori a oggetti freddi. Come possiamo, invece, definire il calore? Il calore è l’energia trasferita tra oggetti a causa della loro differenza di temperatura. Un tempo si riteneva, erroneamente, che un oggetto contenesse una certa quantità di “fluido calorico”, che poteva fluire da un corpo a un altro. Questa idea fu superata dalle osservazioni di Benjamin Thompson (1753-1814), conosciuto anche come Conte Rumford, fisico nato in America, che, a un certo punto della sua vita eclettica, sovrintese alla perforazione di canne di cannone per mezzo di grandi trapani. Egli osservò che, mentre veniva eseguito lavoro meccanico per far girare le punte del trapano, queste continuavano a produrre calore in grande quantità. Chiaramente, la gran quantità di calore osservata durante la perforazione non poteva essere presente inizialmente nel metallo, ma era prodotta dalla continua rotazione delle punte del trapano.

A partire da questa osservazione, divenne chiaro che il calore era semplicemente un’altra forma di energia che deve essere considerata quando applichiamo la legge di conservazione dell’energia: in effetti, nessuna osservazione sperimentale ha mai individuato una situazione nella quale l’energia non si sia conservata.

L’equivalenza tra lavoro e calore fu esplorata quantitativamente per la prima volta dal fisico inglese James Prescott Joule (1818-1889). In uno dei suoi esperimenti, Joule studiò l’aumento di temperatura in uno strumento simile a quello in figura (*Figura 1*), dove una massa m cade da un’altezza h , compiendo un lavoro meccanico mgh . Mentre cade, la massa fa girare le palette nell’acqua e ciò comporta un lieve riscaldamento di quest’ultima. Misurando il lavoro meccanico mgh e l’aumento della temperatura dell’acqua ΔT , Joule poté dimostrare che l’energia

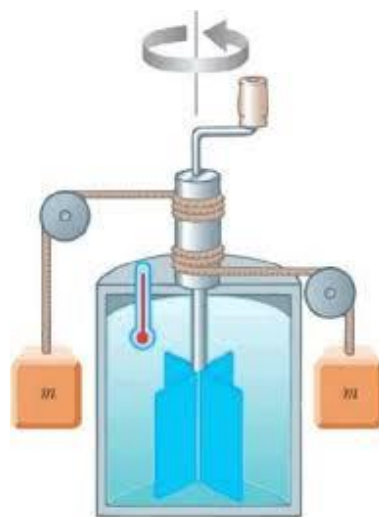


Figura 1 Esperimento di Joule

effettivamente si conservava: l'energia potenziale gravitazionale era convertita in aumento dell'energia dell'acqua, come indicato dall'aumento di temperatura.

Prima del lavoro di Joule, il calore era misurato con un'unità chiamata *caloria* (*cal*). In particolare, una *kilocaloria* (*kcal*) era definita come la quantità di calore necessario per innalzare la temperatura di un kilogrammo di acqua da 14.5 °C a 15.5 °C. Con i suoi esperimenti, Joule riuscì a dimostrare che $1 \text{ kcal} = 4186 \text{ J}$, o in modo equivalente, che 1 cal è equivalente a 4.186 J di lavoro meccanico. Questo valore è noto come *equivalente meccanico del calore* ($1 \text{ cal} = 4.186 \text{ J}$).

Indicando il calore con il simbolo Q , quindi, il calore può essere definito come l'energia trasferita a causa di una differenza di temperatura e, nel Sistema Internazionale, si misura in *joule* (J).

Utilizzando l'equivalente meccanico del calore come fattore di conversione, potremo esprimere il calore sia in joule sia in calorie. Possiamo, quindi, affermare che ci vogliono 4186 J di calore per aumentare di 1 °C la temperatura di 1 kg di acqua. È importante precisare che si tratta di acqua, perché la quantità di calore richiesta varia considerevolmente da una sostanza all'altra. Ad esempio, occorrono solo 128 J di calore per aumentare di 1 °C la temperatura di 1 kg di piombo.

La quantità di calore necessaria per far aumentare di un grado la temperatura di un corpo dipende dalla sua capacità termica. Supponendo di fornire il calore Q a un dato oggetto e che, conseguentemente, la sua temperatura aumenti di ΔT , possiamo definire la capacità termica C dell'oggetto nel seguente modo: $C = Q / \Delta T$. Nel SI, si misura in *joule/kelvin* (J/K) o in *joule/celsius* (J/°C), in quanto la variazione di temperatura è la stessa se misurata nella scala Kelvin o in quella Celsius.

Purtroppo, il termine capacità termica non è molto adeguato, perché deriva dall'errata concezione di fluido calorico di cui parlavamo prima, secondo cui si immaginava che i corpi "contenessero" una certa quantità di questo fluido. Oggi sappiamo che un corpo può acquistare o cedere calore quando è in contatto termico con altri corpi, corpi che non devono essere pensati come contenitori di una certa quantità di calore.

La capacità termica, invece, deve essere interpretata come la quantità di calore necessario per ottenere una data variazione di temperatura. Un oggetto con una grande capacità termica richiede una grande quantità di calore per ogni incremento di

temperatura. Proprio l'opposto si verifica per un corpo con una piccola capacità termica.

Per determinare il calore necessario per un incremento di temperatura ΔT , riscriviamo l'equazione esplicitata rispetto a Q : $Q = C\Delta T$.

Osserviamo che la capacità termica è sempre positiva, perciò l'equazione mostra che il calore Q e la variazione di temperatura ΔT hanno lo stesso segno. Questa osservazione porta alla seguente convenzione sul segno di Q : Q è positivo se ΔT è positivo, cioè se viene fornito calore al sistema; Q è negativo se ΔT è negativo, cioè se viene ceduto calore dal sistema.

Poiché ci vogliono 4186 J per aumentare di un grado Celsius la temperatura di un kilogrammo d'acqua, ce ne vorrà il doppio per avere la stessa variazione di temperatura con due kilogrammi d'acqua, e così via. La capacità termica varia, dunque, non solo in funzione del tipo di sostanza, ma anche della sua quantità.

Possiamo, pertanto, definire una nuova grandezza, il calore specifico c , che dipende solo dal tipo di sostanza e non dalla quantità: $c = Q/m\Delta T$; nel SI si misura in *joule/(kilogrammi x kelvin)* (J/kg x K).

Da questa definizione, deriva la legge fondamentale della termologia: $Q = cm\Delta T$.

Sostanza	Calore specifico, c (J/kg x K)
Acqua	4186
Ghiaccio	2090
Vapore	2010
Berillio	1820
Aria	1004
Alluminio	900
Vetro	837
Silicio	703
Ferro (acciaio)	448
Rame	387
Argento	234
Oro	129
Piombo	128

Tabella 2 Calori specifici di alcune sostanze

Nella tabella sono riportati i calori specifici di alcune sostanze comuni. Osserviamo che il calore specifico dell'acqua è di gran lunga superiore a quello di qualsiasi altra sostanza comune. Questa è un'altra delle proprietà che distinguono l'acqua dalle altre sostanze: avendo un così grande calore specifico, l'acqua può cedere o acquistare calore cambiando di poco la propria temperatura.

Quando due fasi coesistono, avviene qualcosa di sorprendente: la temperatura rimane costante anche se aggiungiamo una piccola quantità di calore. La quantità di calore necessaria per trasformare completamente in acqua 1 kg di ghiaccio è chiamata calore latente, che può essere definito come il calore che deve essere fornito o rimosso da un kilogrammo di una sostanza per trasformarla da una fase a un'altra. Durante il processo di trasformazione la temperatura del sistema rimane costante.

Come il calore specifico, il calore latente è una grandezza sempre positiva. In termini matematici, possiamo dire che il calore Q necessario per far passare una massa m da

una fase a un'altra è uguale al prodotto della massa per il calore latente (L), da cui deriva la seguente relazione: $L = Q/m$; nel SI si misura in *joule/kilogrammi* (J/kg).

Il valore del calore latente dipende da quali fasi sono coinvolte. Il calore latente necessario per fondere (o sciogliere) una sostanza è chiamato calore latente di fusione L_f , il calore latente necessario per trasformare un liquido in un gas è il calore latente di vaporizzazione (o di evaporazione) L_v e il calore latente necessario per trasformare un solido direttamente in un gas è il calore latente di sublimazione L_s .

Alcuni valori tipici di calori latenti sono riportati nella tabella:

Materiale	Calore latente di fusione (J/kg)	Calore latente di vaporizzazione (J/kg)
Acqua	33.5×10^4	22.6×10^5
Ammoniaca	33.2×10^4	13.7×10^5
Rame	20.7×10^4	47.3×10^5
Benzene	12.6×10^4	3.94×10^5
Alcool etilico	10.8×10^4	8.55×10^5
Oro	6.28×10^4	17.2×10^5
Azoto	2.57×10^4	2.00×10^5
Piombo	2.32×10^4	8.59×10^5
Ossigeno	1.39×10^4	2.13×10^5

Tabella 3 Calori latenti di alcune sostanze

Per studiare la relazione tra la temperatura di una sostanza e il calore fornito, prendiamo come esempio 1 kg di acqua, che a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ è sotto forma di ghiaccio. Quando viene fornito calore, la temperatura del ghiaccio aumenta finché, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, comincia a fondere. La temperatura rimane, quindi, costante fino a quando viene fornita al sistema una quantità di calore pari al calore latente di fusione. Quando tutto il ghiaccio si è sciolto in acqua a 0°C , un'ulteriore aggiunta di calore comporta di nuovo un aumento di temperatura. Quando la temperatura raggiunge i $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'acqua inizia a bollire e la temperatura rimane nuovamente costante, questa volta finché non è fornita al sistema una quantità di calore pari al calore latente di vaporizzazione. Infine,

con l'intero sistema trasformato in vapore, l'aggiunta di calore provoca nuovamente l'innalzamento della temperatura.

Riferendoci all'intero sistema, per la legge della conservazione dell'energia, il calore ceduto da una parte del sistema è uguale al calore acquistato dall'altra.

3.2 Principi della termodinamica

Quando diciamo che c'è un "trasferimento di calore" o un "flusso di calore" da un oggetto A ad un oggetto B, affermiamo semplicemente che l'energia totale dell'oggetto A diminuisce e quella dell'oggetto B aumenta. Quindi, un oggetto non "contiene" calore ma contiene una certa quantità di energia: l'energia che scambia con altri corpi, a causa della differenza di temperatura, è chiamata calore. Si dice che due oggetti sono in contatto termico se tra loro può avvenire un passaggio di calore. In generale, quando un oggetto caldo è posto in contatto termico con un oggetto freddo viene scambiato del calore. Il risultato è che l'oggetto caldo si raffredda e quello freddo si riscalda. Quando, dopo un certo periodo di contatto termico, il flusso di calore si interrompe, diciamo che gli oggetti sono in equilibrio termico.

La termodinamica è la parte della fisica che studia i processi che coinvolgono il trasferimento di calore. Occupandosi degli scambi di energia all'interno e tra gli oggetti, la termodinamica ha una grande importanza in tutti i campi della biologia, della fisica e dell'ingegneria.

Osserviamo che il contatto termico e il contatto fisico non sono necessariamente la stessa cosa. Ad esempio, può esserci contatto termico senza che avvenga alcun contatto fisico.

3.2.1 Principio zero della termodinamica

Una delle più importanti leggi cui obbedisce un sistema termodinamico è il principio zero della termodinamica, il quale esprime le proprietà fondamentali della temperatura. Il suo nome riflette non solo la sua fondamentale importanza, ma anche il fatto che è stato riconosciuto come un principio a sé stante solo dopo che gli altri principi della termodinamica erano stati accettati e consolidati.

L'idea di base del principio zero della termodinamica è che l'equilibrio termico è determinato da un'unica grandezza fisica: la temperatura.

Il principio afferma che: se due oggetti in contatto termico hanno una temperatura diversa, il calore fluisce da quello più caldo a quello più freddo, fino a quando non raggiungono entrambi la stessa temperatura. Possiamo, perciò, dire che due oggetti in contatto termico sono in equilibrio quando hanno la stessa temperatura.

Questo può sembrare perfino troppo ovvio, almeno fino a che non ci riflettiamo più approfonditamente.

Il principio zero della termodinamica può anche essere enunciato come segue: se un oggetto B è in equilibrio termico sia con un oggetto A sia con un oggetto C, allora anche gli oggetti A e C, se posti in contatto termico, si trovano in equilibrio termico.

3.2.2 Primo principio della termodinamica

Il primo principio della termodinamica è un'affermazione della conservazione dell'energia che include in modo specifico anche il calore.

Questo principio afferma che: la variazione dell'energia interna ΔU di un sistema è legata al calore Q e al lavoro L dalla relazione: $\Delta U (U_f - U_i) = Q - L$.

Assegniamo a Q un valore positivo quando il sistema acquista calore e un valore negativo quando lo cede; allo stesso modo, assegniamo a L un valore positivo se il sistema compie lavoro sull'ambiente esterno e un valore negativo quando il lavoro viene eseguito sul sistema. Sulla base di queste convenzioni, possiamo affermare che fornendo calore al sistema o eseguendo lavoro su di esso, la sua energia interna aumenta ($U_f > U_i$). Al contrario, se il sistema esegue lavoro o cede calore, la sua energia interna diminuisce ($U_f < U_i$).

A prima vista, osservando la relazione $\Delta U = Q - L$, che esprime il primo principio della termodinamica, potremmo avere l'impressione sbagliata che U , Q ed L rappresentino lo stesso tipo di grandezza fisica. Effettivamente, sono tutte misurate con la stessa unità di misura, il joule, ma per altri aspetti sono abbastanza differenti. Ad esempio, il calore Q rappresenta l'energia trasferita in un contatto termico, mentre il lavoro L indica un trasferimento di energia attraverso l'azione di una forza per un determinato spostamento. La più importante differenza tra queste grandezze è, tuttavia, il modo in cui esse dipendono dallo stato del sistema, che è determinato dalla sua temperatura, dal suo volume e dalla sua pressione.

L'energia interna, ad esempio, dipende solo dallo stato di un sistema e non da come il sistema abbia raggiunto quello stato. Poiché la grandezza U dipende solo dallo stato del sistema, sia che si tratti di un gas ideale sia che si tratti di un sistema più complicato, ad esempio un gas reale, è chiamata funzione di stato.

Al contrario, Q ed L non sono funzioni di stato, perché dipendono dal modo, cioè dalla trasformazione, con cui il sistema è passato da uno stato A ad un altro stato B .

Le trasformazioni termodinamiche (o processi termodinamici) possono variare l'energia di un sistema, cioè possono essere utilizzate per cambiare lo stato di un sistema. Alcune avvengono a pressione costante (isòbara), altre a volume costante (isòcora), altre a temperatura costante (isoterma), altre ancora senza alcuno scambio di calore (adiabatica), e possono essere reversibili o irreversibili.

3.2.3 Secondo principio della termodinamica

Il flusso spontaneo di calore è sempre dal corpo più caldo a quello più freddo e mai nella direzione opposta. Questa semplice osservazione, infatti, è uno dei molti modi di esprimere il secondo principio della termodinamica. Nella formulazione dovuta al fisico tedesco Rudolf Clausius (1822-1888) questo principio afferma che: quando corpi a temperature differenti sono posti in contatto termico, il passaggio spontaneo di calore che ne risulta è sempre dal corpo a temperatura più elevata a quello a temperatura più bassa. Il passaggio spontaneo di calore non va mai nella direzione opposta.

Il secondo principio della termodinamica è più restrittivo del primo, perché afferma che, tra tutti i processi nei quali si conserva l'energia, solo quelli che procedono in una determinata direzione possono realmente avvenire. In un certo senso, il secondo principio della termodinamica definisce una direzionalità nel comportamento della natura e, per questa ragione, è talvolta indicato come la "freccia del tempo". Sottolineiamo che ciò che il secondo principio della termodinamica proibisce è il passaggio spontaneo di calore da una sorgente a temperatura più bassa ("sorgente fredda") ad una a temperatura più alta ("sorgente calda"). Tale passaggio può avvenire, ma in maniera non spontanea. L'enunciato di Clausius del secondo principio della termodinamica può essere, quindi, riespresso dicendo che è impossibile realizzare una trasformazione il cui solo risultato sia quello di trasferire calore da una sorgente fredda a una calda.

Nella formulazione dovuta a Kelvin, applicata alle macchine termiche (dispositivi che trasformano calore in lavoro, ad esempio il motore a vapore), il secondo principio della termodinamica afferma che: è impossibile realizzare una macchina termica il cui solo risultato sia di produrre lavoro scambiando calore con una sola sorgente. Le macchine termiche devono, quindi, sempre cedere una quantità finita di calore a una sorgente fredda.

Sebbene gli enunciati di Clausius e di Kelvin del secondo principio della termodinamica appaiano molto diversi, è possibile dimostrare che essi sono del tutto equivalenti, nel senso che l'uno implica l'altro.

3.2.4 Terzo principio della termodinamica

Il terzo principio della termodinamica afferma che non esiste una temperatura più bassa dello zero assoluto e che lo zero assoluto non è raggiungibile.

È possibile raffreddare un corpo a temperature arbitrariamente vicine allo zero assoluto, in alcuni esperimenti si sono raggiunte temperature dell'ordine di 4.5×10^{-10} K, ma non potremo mai raffreddare alcun corpo fino a 0 K.

Per raffreddare un corpo, lo possiamo porre in contatto termico con un oggetto che sia più freddo. Ci sarà trasferimento di calore, con il nostro oggetto che alla fine sarà più freddo e l'altro più caldo.

Alla luce di quanto abbiamo detto, possiamo esprimere il terzo principio della termodinamica nel seguente modo: è impossibile abbassare la temperatura di un corpo fino allo zero assoluto con un numero finito di passi.

Come il secondo principio della termodinamica, questo principio può essere espresso in vari modi differenti, ma equivalenti. L'idea essenziale, tuttavia, è sempre la stessa; lo zero assoluto è la temperatura limite e, sebbene ci possiamo avvicinare a essa quanto vogliamo, non potremo mai raggiungerla.

3.3 Calore e temperatura

Sulla base di quanto detto finora, possiamo, quindi, fare una distinzione tra calore e temperatura, nonostante spesso i due termini siano usati erroneamente come sinonimi.

Il calore, infatti, è una forma di energia, correlata all'energia termica, che viene trasferita tra due corpi che si trovano a temperatura differente (è, quindi, un'energia in transito).

L'unità di misura del calore è il *joule* (J), ma in chimica si fa frequente uso della caloria (*cal*) o della chilocaloria (*kcal*), equivalente a 1000 *cal*; la caloria, a sua volta, corrisponde a 4.184 J:

$$1 \text{ kcal} = 1000 \text{ cal} \quad 1 \text{ cal} = 4,184 \text{ J} \quad 1 \text{ kcal} = 4184 \text{ J}$$

Lo strumento utilizzato, in particolare in chimica, per misurare la quantità di calore, è il calorimetro.

La temperatura, invece, è una proprietà della materia che indica la tendenza dei corpi a trasferire calore dall'uno all'altro. Essa è la misura dell'energia cinetica media delle particelle dovute al loro incessante movimento. Un corpo a temperatura più alta è in grado di trasferire calore ai corpi aventi temperature più basse e non viceversa.

Nella vita quotidiana e in fisica, sono comunemente utilizzate varie scale termometriche. Alcune di esse sono legate a punti di riferimento familiari, come la temperatura di ebollizione dell'acqua o di fusione del ghiaccio. Altre fanno riferimento a fenomeni più complessi di natura storica o scientifica. In particolare, sono tre le scale termometriche più frequentemente utilizzate: la scala Celsius, la scala Fahrenheit e la scala Kelvin, che presentano anche dei legami tra di loro.

Con un termometro correttamente tarato possiamo determinare la temperatura su ciascuna di queste scale.

3.3.1 La scala Celsius

Probabilmente la scala termometrica con la quale abbiamo maggiore confidenza è la scala Celsius, così chiamata in onore dell'astronomo svedese Anders Celsius (1701-1744). Originariamente, Celsius aveva assegnato il valore 0 gradi all'acqua in ebollizione e 100 gradi al ghiaccio fondente. Questi valori furono, poi, invertiti dal biologo Carolus Linnaeus (1707-1778) e noi oggi diciamo che l'acqua diventa ghiaccio a 0 gradi Celsius, che indichiamo con 0 °C, e bolle a 100 °C. Osserviamo che la scelta del livello zero per una scala termometrica è del tutto arbitraria, come arbitrario è il numero di gradi, cioè di suddivisioni, tra i due punti di riferimento.

3.3.2 La scala Fahrenheit

La scala Fahrenheit fu introdotta dal fisico polacco Daniel Gabriel Fahrenheit (1686-1736); egli scelse come livello zero la più bassa temperatura che era riuscito a raggiungere nel suo laboratorio e 96 gradi come temperatura corporea di un soggetto umano sano; il perché di questa scelta non è noto. Nella moderna versione della scala Fahrenheit, la temperatura corporea è 98.6 °F, mentre la temperatura del ghiaccio fondente è 32 °F e quella dell'acqua in ebollizione è 212 °F. Osserviamo che la scala Fahrenheit non solo ha uno zero differente rispetto alla scala Celsius, ma ha anche una diversa "ampiezza" del grado: 180 °F corrispondono a 100 °C, quindi i gradi Fahrenheit sono più piccoli di quelli Celsius di un fattore $100/180 = 5/9$.

Da ciò deriva che la conversione da gradi Celsius a gradi Fahrenheit prevede: $T_F = (9/5 T_C + 32)$, mentre la conversione da gradi Fahrenheit a gradi Celsius prevede: $T_C = 5/9 (T_F - 32)$.

3.3.3 Lo zero assoluto

Gli esperimenti mostrano che esiste una temperatura al di sotto della quale non è possibile raffreddare un oggetto. Questa temperatura è detta zero assoluto e corrisponde a -273.15 °C. Sebbene sia possibile avvicinarsi sempre più allo zero assoluto, è tuttavia impossibile raggiungerlo.

3.3.4 La scala Kelvin

La scala termometrica Kelvin, così chiamata in onore del fisico scozzese William Kelvin (1824-1907), si basa sull'esistenza dello zero assoluto. Lo zero della scala Kelvin, che indichiamo come 0 K, è posto infatti esattamente in corrispondenza dello zero assoluto: nella scala Kelvin non esistono perciò temperature negative. Inoltre, le suddivisioni della scala Kelvin sono uguali a quelle della scala Celsius: un grado centigrado è uguale a un kelvin, $1\text{ °C} = 1\text{ K}$.

Sapendo che lo zero assoluto è a -273.15 °C, la conversione tra una temperatura T espressa nella scala termometrica Kelvin e una temperatura T_C espressa nella scala Celsius si basa sulla relazione:

$$T = T_C + 273.15.$$

È importante osservare che la differenza tra le scale Celsius e Kelvin consiste semplicemente in una scelta differente del livello dello zero. Sebbene la scala Celsius, e la scala Fahrenheit nei paesi anglosassoni, sia maggiormente utilizzata nelle situazioni quotidiane, la scala Kelvin è la più utilizzata in fisica. Ciò deriva dal fatto che la scala Kelvin porta in sé l'importante concetto di zero assoluto, inoltre l'energia termica di un sistema è esprimibile in modo semplice tramite la temperatura espressa in *kelvin*.

3.4 Propagazione del calore

Il calore può essere scambiato in vari modi: conduzione, convezione e irraggiamento.

3.4.1 Conduzione

Una delle forme più familiari di scambio di calore è la conduzione, ovvero il flusso di calore che avviene direttamente attraverso un materiale.

Da un punto di vista microscopico, quando poniamo un estremo della sbarra sul fuoco, l'alta temperatura che si produce in quella posizione fa sì che le molecole vibrino con un'ampiezza maggiore. Tali molecole, a loro volta, urtano quelle vicine, inducendo anch'esse a vibrare con un'ampiezza maggiore. Questo effetto si propaga da una molecola all'altra lungo la sbarra, dando luogo al fenomeno della conduzione.

La conduzione dipende dal tipo di materiale coinvolto: alcuni materiali conducono molto bene il calore, mentre altri sono cattivi conduttori. Questi ultimi sono chiamati isolanti.

In quale misura il calore viene trasmesso per effetto della conduzione? La quantità di calore che fluisce, per esempio, attraverso la sbarra:

- aumenta proporzionalmente all'area della sezione della sbarra A ;
- aumenta proporzionalmente alla differenza delle temperature $\Delta T = T_2 - T_1$;
- aumenta costantemente con il tempo t ;
- diminuisce con la lunghezza della sbarra L .

Otteniamo, quindi, la seguente relazione per quanto riguarda la trasmissione di calore per conduzione: $Q = kA (\Delta T/L) t$, dove k è detta conduttività (o conducibilità) termica della sbarra.

Essa varia da materiale a materiale:

Sostanza	Conduttività termica k (W/(m x K))
Argento	417
Rame	395
Oro	291
Alluminio	27
Acciaio (bassa percentuale di carbonio)	66.9
Piombo	34.3
Acciaio inossidabile (lega 302)	16.3
Ghiaccio	1.6
Cemento	1.3
Vetro	0.84
Acqua	0.60
Amianto	0.25
Legno	0.10
Lana	0.040
Aria	0.0234

Tabella 4 Conduttività termica di alcune sostanze

Come esempio finale sulla conduzione, molti sistemi biologici trasferiscono calore con un meccanismo conosciuto come scambio controcorrente. Anche nel nostro corpo si produce un effetto simile: il sangue arterioso caldo, passando nelle mani e nei piedi, scambia calore con il sangue venoso più freddo, che scorre in direzione opposta. Questo processo aiuta a diminuire la quantità di calore ceduta all'ambiente circostante e mantenere la giusta temperatura nel resto del corpo.

3.4.2 Convezione

Quando l'aria si scalda, si espande e diventa meno densa. A causa di questa minore densità, l'aria sale ed è rimpiazzata dall'aria fredda più densa che si trovava più in alto. Si mette così in moto un flusso circolare di aria che trasporta calore. Uno scambio di calore di questo tipo è chiamato convezione.

In generale, abbiamo la convezione quando un fluido è riscaldato in modo non uniforme. Perciò, nel fenomeno della convezione, differenti temperature producono un movimento nel fluido: è tale movimento fisico di materia che trasporta calore attraverso il sistema.

3.4.3 Irraggiamento

Sebbene la conduzione e la convezione siano le principali modalità di trasmissione del calore in situazioni specifiche, tutti i corpi emettono una certa quantità di energia per irraggiamento. L'energia è irradiata da un corpo sotto forma di onde elettromagnetiche, che comprendono sia la luce visibile sia la radiazione ultravioletta e quella infrarossa. Diversamente dalla conduzione e dalla convezione, l'irraggiamento non ha bisogno di un mezzo fisico per la trasmissione dell'energia, poiché le onde elettromagnetiche si possono propagare nel vuoto.

Poiché l'irraggiamento può comprendere la luce visibile, spesso è possibile "vedere" la temperatura di un corpo. Questo è il fondamento fisico del pirometro ottico, strumento inventato da Josiah Wedgwood (1730-1795), rinomato vasaio inglese. Quando i corpi sono a circa 800 °C, ad esempio, appaiono di colore "rosso acceso". L'energia irradiata nell'unità di tempo da un corpo, cioè la potenza P irradiata, è proporzionale alla superficie A dalla quale è emessa. Dipende, inoltre, dalla temperatura del corpo; si ha, infatti, una dipendenza dalla quarta potenza della temperatura T^4 , dove T è la temperatura misurata in kelvin: se la temperatura raddoppia, la potenza irradiata aumenta di un fattore 16. Questo comportamento è riassunto nella legge di Stefan-Boltzmann: $P = e\sigma AT^4$; nel SI si misura in watt (W). La costante σ in questa espressione è una costante fisica fondamentale, nota come costante di Stefan-Boltzmann: $\sigma = 5.67 \times 10^{-8} \text{ W/(m}^2 \times \text{K}^4)$. L'altra costante che compare nella legge di Stefan-Boltzmann è il coefficiente di emissione o emittività, e . L'emittività è una costante adimensionale che può assumere valori tra 0 e 1 e indica

l'efficienza del corpo nell'irradiare energia. Un valore $e = 1$ significa che il corpo è un perfetto radiatore. In generale, un oggetto molto scuro ha un'emittività vicina a 1, mentre un corpo molto chiaro ha un'emittività vicina a 0.

Se la temperatura del corpo è maggiore di quella dell'ambiente che lo circonda, allora il corpo irradia più energia di quanta non ne assorbe e la potenza risultante è positiva, viceversa se la sua temperatura è minore, allora assorbe più energia di quanta non ne emetta e la potenza risultante è negativa. Quando un corpo ha la stessa temperatura dell'ambiente che lo circonda è in equilibrio termico e la potenza risultante è zero.

Lo stesso valore di emittività (e) vale sia per l'emissione sia per l'assorbimento di energia. Perciò un emettitore perfetto ($e = 1$) è anche un perfetto assorbitore. Un corpo di questo tipo è chiamato corpo nero.

Il concetto di corpo nero è un'astrazione fisica; tuttavia, un oggetto di colore nero è una buona approssimazione di corpo nero, in quanto assorbe e riemette gran parte della radiazione che lo colpisce.

L'opposto di un corpo nero è un riflettente ideale, che non assorbe alcuna radiazione ($e = 0$). Ne segue che un riflettente ideale non emette nemmeno energia. In generale, un oggetto di colore bianco riflette gran parte della radiazione che lo colpisce e, quindi, è una buona approssimazione di riflettente ideale ⁴⁴.

4. IMPLANTOLOGIA

4.1 Introduzione

L'implantologia orale, che si avvale di impianti osteointegrati utilizzati come supporto per una riabilitazione protesica fissa o rimovibile, è universalmente riconosciuta come una metodologia clinica sicura e in grado di garantire risultati duraturi nella riabilitazione orale.

La possibilità di non coinvolgere la dentatura naturale residua e di fornire nuovi pilastri per protesi fisse ai pazienti parzialmente o completamente edentuli ha rivoluzionato il moderno concetto di riabilitazione protesica, facendo degli impianti osteointegrati uno strumento spesso indispensabile nei moderni piani di trattamento.

La chirurgia implantare rappresenta pertanto una parte non irrilevante nell'attività del chirurgo orale.

4.2 Cenni storici

L'implantologia osteointegrata ha rivoluzionato il mondo odontoiatrico presentandosi come una nuova e affidabile opzione terapeutica. Prima dell'avvento dell'implantologia i casi di edentulia erano risolti o con l'utilizzo di protesi rimovibili o con protesi fisse su denti naturali. Le protesi rimovibili, parziali o totali, sono poco accettate dal paziente e spesso hanno una scarsa resa funzionale ed estetica. La protesi fissa su denti naturali è un'ottima soluzione terapeutica ma può comportare il coinvolgimento di denti integri, che vengono preparati per diventare elementi di ponte, comportando un costo biologico non indifferente.

Con gli impianti si è aperto ai clinici un ventaglio di opzioni terapeutiche completamente nuovo. I risultati estremamente soddisfacenti riportati da numerosi studi clinici e l'intensa attività di ricerca sull'implantologia orale degli ultimi 40 anni hanno determinato un enorme sviluppo di questa disciplina clinica: l'utilizzo degli impianti osteointegrati, originariamente riservato al trattamento dell'edentulia completa, è stato successivamente esteso alle edentulie parziali e singole. All'obiettivo clinico iniziale, che era rappresentato dalla creazione dell'ancoraggio osseo e dal ripristino della funzione masticatoria, si è gradualmente affiancata la ricerca di una vera e propria

restitutio ad integrum, con una sempre maggiore attenzione all'estetica delle riabilitazioni implanto-protesiche.

Molte conoscenze sono state acquisite sulla biologia del processo di osteointegrazione, le superfici e le forme implantari più idonee, i tempi del carico protesico e, in generale, su tutti gli aspetti clinici, chirurgici e protesici dell'implantologia.

La moderna implantologia orale, intesa come l'uso di impianti endossei in titanio per la riabilitazione protesica, e lo studio del processo di osteointegrazione hanno avuto inizio negli anni '60 ad opera del ricercatore svedese Per Ingvar Brånemark e dei suoi collaboratori. Brånemark per primo descrisse il principio biologico dell'osteointegrazione definita come "contatto diretto tra impianto in titanio e osso vivente senza interposizione di tessuti molli" ⁴⁵.

Brånemark individuò i seguenti requisiti fondamentali per ottenere l'osteointegrazione:

- l'uso di materiali biocompatibili, come il titanio, che non provoca reazioni di rigetto;
- una tecnica chirurgica atraumatica, che consenta di ridurre il trauma chirurgico e termico a carico del tessuto osseo, assicurando contemporaneamente la massima precisione nella preparazione del letto implantare, con l'intento di ridurre al minimo il gap tra impianto e osso;
- una fase di guarigione sommersa degli impianti per ridurre al minimo il rischio di infezione e di carico eccessivamente precoce degli impianti.

La conferma istologica del processo di osteointegrazione degli impianti in titanio venne dalle ricerche dello svizzero André Schroeder e del suo gruppo di ricercatori.

Utilizzando nuove tecniche di sezione e fissazione dell'osso non decalcificato, essi dimostrarono il reale contatto tra la superficie dell'impianto in titanio e il tessuto osseo circostante, denominata da Schroeder "anchilosi funzionale".

Qualche anno dopo, alcuni ricercatori del gruppo di Brånemark cercarono di definire dei criteri per valutare la percentuale di successo degli impianti nel tempo: i criteri proposti da Albrektsson, Zarb e Worthington nel 1986 ⁴⁶ e ripresi da Smith e Zarb nel 1989 ⁴⁷ possono esser ritenuti tuttora validi (anche se sono stati successivamente proposti altri parametri per la valutazione del successo implantare):

- Immobilità dei singoli impianti testati singolarmente dopo rimozione della mesostruttura protesica;

- Assenza di radiotrasparenza perimplantare;
- Riassorbimento osseo perimplantare <0.2 mm/anno dopo il primo anno di carico protesico (durante il quale un maggiore riassorbimento osseo è tollerato);
- Assenza di sintomi persistenti e irreversibili quali dolore, infezione o parestesia;
- Percentuale di successo $>85\%$ al termine di un periodo di osservazione di 5 anni affinché una sistemica implantare possa essere considerata affidabile.

La percentuale di successo implantare di uno studio clinico corrisponde, quindi, alla percentuale di impianti che soddisfano pienamente questi criteri. La percentuale di sopravvivenza degli impianti può, invece, essere definita come la percentuale di impianti ancora in funzione in un certo momento, anche se non soddisfano uno o più criteri di successo. Le percentuali di sopravvivenza e di successo acquisiscono valore solo se messe in relazione ad un parametro temporale: solitamente si considera un periodo di osservazione sufficiente un follow-up di 5 anni dopo il carico protesico.

4.3 Preparazione del sito implantare

Indipendentemente dalla presenza di una dima chirurgica, gli impianti devono essere posizionati in modo tale da rispettare una distanza minima tra impianto e impianto e tra denti naturali e impianto: la distanza minima tra le superfici approssimali di due impianti dovrebbe essere di 2 mm circa, mentre quella tra impianti e denti naturali non dovrebbe essere inferiore a 1.5 mm.

Ogni metodica implantare prevede l'uso di una sequenza di frese di diametro crescente per la preparazione atraumatica del letto implantare. Dopo lo scollamento del lembo e la rimozione di eventuali residui di tessuto connettivale a livello della cresta, le principali fasi della sequenza chirurgica sono rappresentate da:

- Regularizzazione preliminare della cresta ossea: la cresta può essere leggermente appiattita e regularizzata con una fresa a rosetta con diametro di 4-5 mm montata su manipolo diritto o su contrangolo e con abbondante irrigazione di soluzione fisiologica sterile. Durante tutte le fasi di utilizzo delle frese, l'irrigazione con soluzione fisiologica sterile refrigerata riduce al minimo il rischio di surriscaldamento e quindi di necrosi del tessuto osseo, che avviene se si supera il valore soglia di $47-50$ °C ¹⁴³.

- Perforazione preliminare e “marcatura” del sito implantare: la sequenza di perforazione ha solitamente inizio con una fresa a rosetta di diametro ridotto che permette di perforare la corticale. In alternativa, si può utilizzare una fresa lanceolata, che può risultare più precisa in questa fase preliminare.
- Preparazione del sito mediante frese a spirale: la perforazione prosegue poi mediante frese a spirale di diametro crescente fino a raggiungere quella corrispondente al diametro dell’impianto. Le frese vengono utilizzate con un movimento intermittente di va e vieni e continua irrigazione. Le frese sono comunemente dotate di tacche che permettono il controllo della profondità raggiunta a cui bisogna sommare la sovrappreparazione apicale determinata dalle frese. L’uso dell’ultima fresa rappresenta un momento critico per la stabilità primaria dell’impianto: un unico passaggio della fresa dovrebbe consentire di non deformare od “ovalizzare” la preparazione implantare. Alcune metodiche implantari prevedono infine, come ultimo passaggio, l’utilizzo di una fresa preparatrice di spalla, che consente di approfondire maggiormente la testa dell’impianto (ad esempio nel settore estetico). Eventuali trucioli ossei prodotti durante la fresatura possono essere recuperati dopo l’utilizzo di ogni fresa e possono rivelarsi utili in molte situazioni cliniche (ad esempio per trattare piccole deiscenze o fenestrazione prodottesi durante la preparazione del sito implantare). I trucioli ossei possono essere facilmente rimossi dalla fresa con la punta di uno specillo o una curette in una bacinella sterile con una piccola quantità di soluzione fisiologica. Per la preparazione del sito implantare è solitamente utilizzato un manipolo con elevato torque, ad una velocità media di 800-1000 giri al minuto. È fortemente consigliato l’utilizzo di una centralina dotata di irrigazione automatica con soluzione fisiologica sterile e refrigerata.
- Verifica del corretto asse dei siti implantari: dopo l’utilizzo di ogni fresa è opportuno verificare il corretto asse della preparazione implantare mediante appositi perni di parallelismo. In particolare, dovrebbero essere rispettati i requisiti di parallelismo di seguito descritti:
 - Parallelismo tra impianti adiacenti: rappresenta in generale un requisito in grado di semplificare la successiva riabilitazione protesica, a meno che il

progetto impianto-protesico non preveda sin dall'inizio il ricorso a impianti "inclinati";

- Posizionamento dell'impianto nelle adiacenze di un elemento dentale: in questo caso l'asse implantare deve tenere conto dell'inclinazione della radice del dente adiacente dal quale deve essere mantenuta una distanza di sicurezza;
 - Correzione: se la verifica dell'asse evidenzia la necessità di una correzione, questa potrà essere messa in atto con la fresa di diametro successivo.
- Verifica della corretta profondità dei siti implantari: i perni di parallelismo sono dotati di tacche corrispondenti alle diverse lunghezze implantari che consentono di verificare il raggiungimento della profondità programmata.
 - Eventuale maschiatura del sito implantare: questa manovra è poco utilizzata, poiché quasi tutte le metodiche implantari prevedono attualmente impianti autofilettanti che non richiedono la maschiatura. La maschiatura, eseguita con un apposito strumento a mano o con manipolo a basso numero di giri (15-20 giri/minuto) può essere tuttavia indicata, anche per impianti autofilettanti, in osso molto denso (osso di tipo 1 a livello della sinfisi mandibolare) per evitare un'eccessiva frizione tra impianto e osso circostante.
 - Sondaggio finale e irrigazione del sito implantare: se la profondità del sito implantare supera l'estensione della parte visibile della cresta dopo lo scollamento dei tessuti molli, il sondaggio delle pareti del sito consentirà di escludere la presenza di fenestrazioni nella parte non visibile della cresta stessa. La delicata revisione finale del sito implantare per mezzo di un piccolo cucchiaino chirurgico, associata ad irrigazione mediante soluzione fisiologica sterile, consente infine di rimuovere i piccoli frammenti ossei prodotti dal fresaggio e depositati sul fondo del sito implantare.
 - Inserimento dell'impianto: quando la preparazione del sito implantare è stata completata, dopo un'ultima verifica della profondità raggiunta (per mezzo dei perni di parallelismo calibrati), si può procedere all'inserimento dell'impianto. L'impianto è solitamente munito di un dispositivo di montaggio che ne consente il prelievo direttamente dall'ampolla sterile nella quale è contenuto. L'impianto può essere inserito per mezzo di un manipolo chirurgico o con tecnica manuale: in entrambi i

casi, l'avvitamento deve avvenire a bassa velocità (15-20 giri al minuto) e mantenendo l'asse con cui era stato preparato il sito implantare. L'impianto, nel percorso tra ampolla sterile e sito implantare, non dovrebbe venire a contatto con nulla, ed è necessario evitare la sua contaminazione da parte della saliva o il suo contatto con altri strumenti (divaricatori ecc.). L'inserimento dell'impianto con un dispositivo dinamometrico a mano o con un motore, che permetta la misurazione del torque, consente di ottenere un parametro clinico molto utile nella valutazione preliminare della stabilità primaria dell'impianto, finalizzata per esempio ad un protocollo di carico immediato.

- Rimozione del dispositivo di montaggio e inserimento della vite di chiusura: dopo la rimozione del sistema di montaggio, viene solitamente posizionata la vite di chiusura che permette di sigillare la cavità interna dell'impianto: la vite deve adattarsi con precisione alla spalla implantare poiché un posizionamento non preciso della vite-tappo può determinarne lo svitamento durante la fase di guarigione, o la formazione di tessuto osseo difficilmente rimovibile sulla spalla implantare. La vite di chiusura presenta dimensioni differenti a seconda della tipologia della metodica implantare e delle esigenze cliniche. In caso di sistemi implantari sommersi, la vite presenta altezza minima, così da non sporgere in modo significativo dalla testa dell'impianto e non interferire con la sutura per prima intenzione dei sovrastanti tessuti molli. In caso di sistemi implantari transmucosi, la vite di chiusura dell'impianto coincide con la vite di guarigione utilizzata in occasione della seconda fase chirurgica degli impianti sommersi. In questo caso i tessuti molli vengono suturati direttamente attorno alla vite di chiusura. In base allo spessore dei tessuti molli, verrà selezionata la vite di guarigione con l'altezza idonea.

La tecnica di preparazione del letto implantare deve essere adattata alla qualità ossea locale. La diagnosi della qualità ossea è essenzialmente clinica, anche se ad essa possono contribuire le immagini radiografiche fornite dalla TC, che permette di valutare lo spessore della corticale e la mineralizzazione della spongiosa. La qualità ossea viene comunque valutata durante la preparazione del sito implantare, dopo la perforazione della corticale, in base alla resistenza offerta al fresaggio da parte della compagine ossea.

Ricordiamo la classificazione, proposta nel 1985 ³⁶, che, seppur empirica, può essere di aiuto nella definizione della densità ossea:

- Osso di tipo 1: tessuto osseo denso composto quasi esclusivamente da corticale (tipico della regione interforaminale mandibolare in caso di mandibole atrofiche in cui residua solo la componente ossea basale). In questi casi, la resistenza opposta dall'osso al taglio delle frese di preparazione implantare può essere elevata e il rischio di surriscaldamento del tessuto osseo maggiore. Se la temperatura supera i 47-50 °C, possono verificarsi lesioni irreversibili agli osteociti, con potenziale compromissione o ritardo delle capacità riparative dell'osso intorno agli impianti e quindi dell'osteointegrazione. Inoltre, questo tipo di osso presenta spesso una minore vascolarizzazione (in particolare nella mandibola anteriore atrofica, dove la vascolarizzazione endostale fornita dai rami dell'arteria alveolare è ridotta). Devono essere, pertanto, utilizzate sempre frese non usurate, con elevato potere di taglio, applicate in modo intermittente, rimuovendo costantemente l'osso fresato e irrigando abbondantemente con soluzione fisiologica refrigerata. Sono inoltre fortemente raccomandati l'utilizzo di un'ultima fresa in corrispondenza della corticale (preparatore di spalla o countersink) e la maschiatura del sito prima di inserire l'impianto. A fronte di un maggiore rischio di surriscaldamento e di una minore vascolarizzazione, l'osso di qualità 1 consente però di ottenere un'elevata stabilità primaria grazie all'ampio contatto tra impianti e tessuto osseo corticale. Un altro vantaggio dell'osso di tipo 1 è rappresentato dalla possibilità di utilizzare impianti più corti senza una sostanziale diminuzione della stabilità primaria. In alcuni casi può essere indicata una leggera sovrappreparazione del sito implantare, per evitare una pressione eccessiva durante l'inserimento.
- Osso di tipo 2: tessuto osseo con una corticale esterna spessa e una midollare ben mineralizzata (tipico dei settori latero-posteriori della mandibola e del settore frontale del mascellare superiore). Rappresenta la situazione clinica ideale, poiché la preparazione del sito implantare è agevole, il tessuto osseo è ben vascolarizzato ed è possibile ottenere una buona stabilità primaria: la preparazione dei siti implantari può avvenire seguendo la sequenza standard.
- Osso di tipo 3 e 4: tessuto osseo con una corticale sottile (tipo 3) o praticamente assente (tipo 4) e una componente midollare con trabecolatura relativamente fitta

(tipo 3) o a bassa densità (tipo 4). Non esiste una correlazione certa tra densità ossea e sede anatomica: tuttavia questo tipo di osso è di più frequente riscontro nei settori latero-posteriori del mascellare superiore e della mandibola, in particolare in pazienti in età più avanzata. La stabilità primaria degli impianti rappresenta un obiettivo più critico da raggiungere e la percentuale di successo degli impianti è generalmente più bassa, anche se l'evoluzione della macro- e microstruttura degli impianti (ampiezza delle spire, superficie ruvida e chimicamente attiva ecc.) ha in parte risolto questo problema.

La tecnica chirurgica di preparazione del sito implantare in osso poco denso viene solitamente modificata con l'obiettivo di raggiungere una stabilità primaria sufficiente:

- il sito implantare deve essere sottopreparato, con frese di diametro ridotto, o addirittura limitando la preparazione alla prima fresa: la leggera compressione effettuata dall'impianto sull'esigua midollare ne aumenta la superficie di contatto e la stabilità primaria;
- la maschiatura del sito implantare deve essere evitata;
- le frese preparatrici di spalla non devono essere utilizzate per sfruttare completamente l'appoggio alla sottile corticale;
- l'uso di impianti di diametro maggiore e con conformazione lievemente tronco-conica consente di aumentare la superficie di contatto osso-impianto e impegnare la corticale vestibolare e palatale-linguale;
- l'uso di impianti con superficie ruvida rende più rapido il processo di osteointegrazione e consente di aumentare la percentuale di successo degli impianti in osso di tipo 4;
- la preparazione del sito implantare per condensazione mediante osteotomi (anziché per sottrazione con frese) permette di aumentare la densità ossea attorno all'impianto e quindi la sua stabilità.

Alcuni accorgimenti tecnici utili per ridurre il trauma chirurgico e il rischio di surriscaldamento a carico del tessuto osseo possono essere:

- Utilizzo di frese in buono stato (l'uso di frese usurate richiede l'applicazione di una maggiore pressione, con maggiore rischio di surriscaldamento);

- Rimozione dalle frese dei trucioli ossei prodotti durante la preparazione (diminuiscono il potere di taglio);
- Preparazione del letto implantare mediante manipoli a bassa velocità (500-1500 giri al minuto) e dotati di torque elevato;
- Movimento intermittente di va e vieni e continua irrigazione. ⁴⁸

4.4 Guarigione ossea: fasi e tipi di guarigione

L'osteogenesi avviene fisiologicamente nell'aumento di carico sulle strutture scheletriche e nel rimodellamento, ma anche in risposta a frattura o interventi di chirurgia ossea.

Il posizionamento endosseo di un impianto, come un trauma o una frattura, innesca un processo biologico di guarigione volto a ridare all'osso la sua forma originaria mediante un processo di riparazione o rimodellamento che, in questo caso, non modificherà la quantità di osso presente, ma ne rinnoverà la struttura.

Le fasi che caratterizzano la riparazione del tessuto osseo dopo l'inserimento di un impianto in titanio sono state oggetto di studi istologici eseguiti su modello animale. L'esame del processo di guarigione ossea è stato eseguito con sezioni dell'interfaccia osso-impianto a diversi intervalli di tempo dall'inserimento degli impianti. Le principali fasi della guarigione possono essere così schematizzate:

1. formazione di un ematoma attorno all'impianto;
2. accumulo di cellule infiammatorie e mesenchimali;
3. rilascio e attivazione di mediatori del tessuto sottoposto a trauma e dal circolo ematico;
4. differenziazione delle cellule mesenchimali in osteoblasti e contemporanea formazione di un tessuto di granulazione e rivascolarizzazione;
5. azione macrofagica sul tessuto di granulazione da parte degli osteoclasti;
6. formazione di osso intrecciato;
7. formazione di osso lamellare;
8. rimodellamento osseo.

La fase più delicata per l'osteointegrazione è quella compresa tra le 2 e le 4 settimane dopo l'inserimento dell'impianto. In questa fase del processo di osteogenesi perimpianto, a livello della corticale prevalgono i processi di rimodellamento, mentre

in corrispondenza dell'osso midollare non ha ancora avuto luogo una sufficiente mineralizzazione del tessuto neoformato. Durante questo intervallo di tempo è quindi necessario evitare micromovimenti dell'impianto (in particolare quelli con oscillazioni superiori a 100 micron) che potrebbero interferire con il processo di osteointegrazione e portare ad una "fibro-integrazione". In questo caso l'impianto subisce un "fallimento precoce" e deve essere rimosso. In casi selezionati, tuttavia, se la stabilità iniziale dell'impianto è ottimale, se più impianti sono solidarizzati tra di loro, consentendo di mantenere i micromovimenti implantari al di sotto dei 50 micron, diventa possibile eseguire il cosiddetto "carico immediato" degli impianti, cioè la connessione della protesi sostenuta dagli impianti immediatamente dopo l'inserimento di questi. Se, dal punto di vista clinico, gli impianti endossei appaiono essere osteointegrati dopo alcune settimane dall'intervento, si stima che il completo processo di rimodellamento osseo perimplantare possa richiedere anche 12 mesi.

Diversi studi sperimentali e clinici hanno dimostrato la superiorità degli impianti con superficie ruvida rispetto a quelli con superficie in titanio liscia, in termini di rapidità del processo di osteointegrazione, percentuale di contatto con l'osso e resistenza ai test di torsione. L'evoluzione delle superfici di titanio utilizzate ha consentito una sostanziale riduzione dei tempi di guarigione e di carico protesico degli impianti. Le attuali superfici, alcune delle quali definite chimicamente attive per la loro maggiore idrofilia e conseguente maggiore capacità di attrarre liquidi organici, quali il sangue sulla loro superficie, hanno ridotto i tempi di osteointegrazione dagli iniziali 6 mesi a 3-4 settimane ⁴⁹.

La guarigione di una frattura e l'osteointegrazione di un impianto, quindi, presentano molte analogie, sebbene alcuni autori abbiano suggerito che la presenza di un impianto possa influenzare la composizione, la concentrazione e la diffusione dei fattori di crescita nella regione perimplantare ^{50, 51}.

Una frattura è un danno all'osso che comporta, localmente, perdita di continuità del tessuto osseo; il sito implantare si può quindi assimilare a una frattura. In ogni caso, i vasi sanguigni sono danneggiati e si ha emorragia.

La guarigione coinvolge una moltitudine di eventi cellulari ed extracellulari, ed è influenzata da molti fattori:

- il tipo di osso (corticale o spongioso);

- la localizzazione della frattura o dell'impianto;
- la severità del trauma accidentale o chirurgico;
- la stabilità tra i capi osseo (o tra impianto e osso) durante la guarigione;
- l'età;
- l'assunzione di farmaci in grado di interferire con il metabolismo osseo.

Una peculiarità dell'osteointegrazione è che l'impianto viene interamente circondato da uno strato di corticale ossea anche nella parte più profonda, precedentemente occupata da osso spongioso.

4.4.1 Coagulazione ed emostasi

Il primissimo evento che porta alla guarigione del tessuto osseo, così come di tutti i tessuti, è la formazione del coagulo, in seguito all'emorragia iniziale che si ha quando i vasi sanguigni vengono danneggiati. Questo coagulo normalmente permane alcuni giorni, ma, se particolarmente esteso, può persistere anche 1-2 settimane.

La cascata della coagulazione porta alla formazione di un coagulo di fibrina che arresta il sanguinamento. In aggiunta, altri due meccanismi contribuiscono all'emostasi: una vasocostrizione locale all'estremità dei vasi danneggiati e la successiva retrazione del coagulo, che condensa il tappo emostatico riducendo la dimensione della ferita. La retrazione è causata da forze di trazione esercitate dalle piastrine attivate, che tendono a ravvicinare i filamenti di fibrina all'interno del coagulo. Le prime strutture biologiche che compaiono all'interno del sito di guarigione, e che vengono a contatto con un impianto, sono quindi proteine e macromolecole. Questi aggregati biologici adsorbiti sulla superficie implantare possono interagire con propaggini cellulari, membrana plasmatica, proteine o recettori di membrana. Le cellule interagiranno in un secondo tempo con lo strato di proteine che ha inizialmente aderito alla superficie dell'impianto ^{52, 53}.

Le piastrine contenute nel coagulo grazie a un processo di degranulazione che avviene nei primi minuti rilasciano numerose citochine e fattori di crescita con un potente effetto stimolante sulla rigenerazione ossea. È stato suggerito che l'aggiunta nella sede chirurgica di un concentrato piastrinico autologo ^{54, 55, 56} o di specifici fattori di crescita come il PDGF ^{57, 58, 59, 60, 61, 62} possa favorire e accelerare il processo di guarigione ossea e di osteointegrazione. Tuttavia, questo argomento è tuttora fonte di molte

controversie^{63, 64, 65, 66, 67, 68, 69}. La presenza di un impianto e le caratteristiche della sua superficie possono influenzare la composizione e la conformazione delle proteine assorbite, condizionando alcune delle reazioni iniziali delle cellule sanguigne all'interfaccia. In particolare, la rugosità superficiale può influenzare il numero e il grado di attivazione delle piastrine, e anche l'agglomerazione degli eritrociti è funzione della topografia di superficie⁷⁰.

Una conseguenza dell'emostasi è che l'irrorazione sanguigna tende a recedere dal sito traumatizzato, in quanto il sangue circolerà attraverso le anastomosi rimaste intatte (lungo i canali di Volkmann), evitando i vasi danneggiati in prossimità della sede di guarigione. Questo comporterà ischemia locale e necrosi, causata dalla mancanza di ossigeno per gli osteociti, che in condizioni fisiologiche nell'osso vitale si trovano a non più di 0.1 mm da un capillare intatto. La necrosi tissutale coinvolge meccanismi a feedback che comportano il rilascio di numerosi segnali mitogenici e chemiotattici preliminari alla demolizione del coagulo da parte dei leucociti polimorfonucleati e dei macrofagi.

4.4.2 Formazione del tessuto di granulazione

Questa fase dura all'incirca tre settimane. Il tessuto che si forma è ricco di vasi sanguigni che occupano circa il 60% del volume; le cellule principali sono fibroblasti e macrofagi. Inizialmente, a mano a mano che i macrofagi degradano il tessuto necrotico, vasi sanguigni in formazione rimuovono metaboliti e prodotti di scarto. La richiesta di ossigeno eccede la possibilità di apporto, l'ambiente all'interno del coagulo è ipossico. Il metabolismo anaerobico causa produzione di lattato con riduzione del pH, mentre la demolizione del tessuto necrotico causa il rilascio di mucopolisaccaridi acidi ed enzimi lisosomiali che aumentano ulteriormente l'acidità. L'ipossia e riduzione del pH costituiscono potenti stimoli chemiotattici per le cellule endoteliali e mesenchimali. L'angiogenesi aumenta e la propagazione del fronte vascolare all'interno del tessuto raggiunge circa 80 µm al giorno. I fibroblasti secernono una matrice reticolare che funge da supporto per il sistema vascolare in via di formazione. In questa fase, la presenza di nicotina nel sistema può inibire la crescita di capillari sanguigni². L'ematoma iniziale viene progressivamente rimosso e sostituito da tessuto

fibroso, in cui la neovascolarizzazione è già avvenuta prima della comparsa di cellule osteoprogenitrici.

4.4.3 Osteoconduzione

L'osteoconduzione comporta la migrazione di cellule potenzialmente osteogeniche (preosteoblasti), non ancora in fase secretiva, verso il sito in cui avverrà la formazione di una nuova matrice ossea. Nel caso dell'osteointegrazione degli impianti dentali, le caratteristiche della superficie implantare sono in grado di influenzare grandemente l'osteoconduzione. Le superfici con una rugosità tale da trattenere la trama di fibrina ancorata all'impianto consentono ai preosteoblasti di migrare a ridosso della superficie implantare, completare la loro evoluzione in osteoblasti e iniziare a depositare matrice ossea a contatto con l'impianto, secondo il fenomeno definito "osteogenesi da contatto" ^{71, 72}.

Come visto in precedenza, una popolazione di cellule osteogeniche migratorie inizia a invadere il tessuto di granulazione dopo la terza settimana. Le cellule osteoprogenitrici a livello della corticale ossea provengono dallo strato interno del periostio, mentre a livello dell'osso trabecolare provengono dall'endostio, dagli spazi midollari, dal tessuto perivascolare. Le cellule si muovono lungo la matrice fibrosa extracellulare seguendo i gradienti chemiotattici dei fattori di crescita e, una volta raggiunta la destinazione (che può essere costituita dalla superficie ruvida di un impianto), cessano di muoversi e iniziano a deporre rapidamente matrice ossea. La migrazione durante la guarigione può essere associata con il fenomeno della contrazione della ferita, causata dalle forze di trazione esercitate dai fibroblasti. Queste, infatti, deformano la matrice fibrosa extracellulare, causando un raggrinzimento dei fasci di collagene e di fibrina, e un avvicinamento dei capi della ferita (contrazione).

L'osteoconduzione, quindi, consiste nel reclutamento e migrazione di cellule osteogeniche lungo una matrice biologica tridimensionale e transiente, e precede sempre la neosteogenesi. Molti biomateriali utilizzati in procedure di innesto possiedono proprietà osteoconduttive e possono favorire la guarigione ossea consentendo la migrazione di cellule osteoprogenitrici e la crescita di un sistema vascolare all'interno del sito in via di guarigione.

4.4.4 Formazione ossea

La formazione, la crescita, il mantenimento e la guarigione dello scheletro richiedono una costante formazione ossea per tutta la vita. Il processo di formazione ossea avviene sempre nello stesso modo.

Il tessuto osseo viene prodotto dagli osteoblasti in varie situazioni tra cui lo sviluppo embrionale, la crescita e il rimodellamento osseo, patologie che comportano ossificazione e a seguito di fratture o traumi chirurgici. La formazione ossea può essere stimolata anche da trattamenti con innesti ossei, dalla distrazione osteogenetica, dall'utilizzo di fattori di crescita, dall'applicazione di campi elettromagnetici o dall'esercizio fisico.

La struttura dell'osso che si forma inizialmente durante la guarigione di una frattura o di un sito implantare è diversa da quella che si forma durante il rimodellamento.

Nel primo caso, si forma un osso primario noto come *woven bone* (osso a fasci intrecciati), che è il risultato di una rapida crescita espansiva (fino a 60 μm al giorno) volta a colmare gli spazi creati dagli eventi traumatici, inizialmente occupati dal coagulo sanguigno e in seguito dal tessuto di granulazione. Una volta create le condizioni ideali per la migrazione dei preosteoblasti e la loro differenziazione in cellule secretorie e si è formata un'adeguata rete vascolare per l'apporto ematico, la progressiva sostituzione del tessuto di granulazione con *woven bone* può aver luogo. Il *woven bone*, che è formato normalmente durante lo sviluppo embrionale dello scheletro e nelle fasi di rapida crescita o di forte aumento di cario, è caratterizzato da fibrille collagene disposte in modo disordinato, numerosi osteociti di forma globosa, minore organizzazione strutturale e maggiore velocità di deposizione. Esso domina la scena nelle prime 4-6 settimane dall'inizio della guarigione e il suo ruolo fondamentale è quello di costituire l'impalcatura sulla quale viene a formarsi progressivamente l'osso lamellare nella fase di modellamento.

4.4.5 Modellamento/rimodellamento

Nel rimodellamento osseo non si ha la formazione del *woven bone*, bensì la sostituzione di osso preesistente con osso secondario lamellare caratterizzato da una crescita apposizionale lenta e ordinata, che prevede l'allineamento degli osteoblasti su una superficie ossea. Nel rimodellamento, a differenza della neoformazione ossea, gli osteoclasti giocano un ruolo fondamentale per il rinnovamento della struttura ossea. La microarchitettura dell'osso lamellare e del *woven bone* è quindi differente, ma gli eventi istodinamici alla base della formazione di questi distinti tipi di osso sono simili. La differenza principale è il substrato sul quale ha luogo la migrazione di cellule osteogeniche e la conseguente osteogenesi.

L'osteointegrazione di un impianto dentale, quindi, così come un qualsiasi processo di guarigione a seguito di un intervento di chirurgia ossea, avviene secondo una definita sequenza di eventi che richiede la compartecipazione di numerose molecole e cellule dell'organismo.

Fattori quali la tecnica chirurgica, il tipo di materiale e di superficie implantare, la stabilità del complesso osso-impianto nelle fasi iniziali, che può essere determinata dalla macrogeometria dell'impianto (forma e tipo di filetto), o l'aggiunta di specifici fattori di crescita, possono influenzare il decorso del processo di guarigione; fattori correlati al paziente quali un buono stato di salute generale, la condizione ossea locale, l'età, il sesso, l'equilibrio ormonale e l'attività fisica possono influenzare ampiamente i fenomeni di modellamento e rimodellamento, che sono necessari per il successo a lungo termine del trattamento.

4.4.6 Tipi di guarigione

La guarigione di un tessuto danneggiato porta generalmente alla formazione di un tessuto che differisce, per morfologia o funzione, dal tessuto originale. Questo tipo di guarigione prende il nome di riparazione.

Rigenerazione tissutale è invece un termine usato per descrivere una guarigione che conduce a un completo recupero della morfologia e della funzione.

La guarigione del tessuto osseo comprende fenomeni di rigenerazione e di riparazione in base alla natura della lesione.

4.4.7 Riparazione

Quando un trauma avviene in un tessuto osseo, sia esso uno stress ripetuto o singolo oppure un episodio traumatico, causa una frattura. A seguito di un danno a carico dell'osso, immediatamente inizia un complesso processo di guarigione costituito da molteplici fasi con lo scopo di facilitare la riparazione. La proliferazione tissutale e cellulare è mediata, in fasi differenti, da vari fattori di crescita, citochine infiammatorie e molecole segnale. Sebbene sia un processo continuo, la riparazione ossea può essere suddivisa grossomodo in tre fasi: infiammazione, riparazione e rimodellamento¹¹.

La fase infiammatoria ha inizio subito dopo il danno al tessuto e dura approssimativamente 2 settimane⁷³. Nel processo di riparazione la formazione del coagulo sanguigno rappresenta la fase iniziale. A seguire, il rilascio di citochine da parte delle cellule che hanno subito il danno richiama nell'area le cellule infiammatorie, dove i macrofagi iniziano a fagocitare il tessuto e le cellule danneggiate. Gli osteoclasti iniziano il processo di riassorbimento dell'osso danneggiato nell'area per riciclare i componenti minerali. Inoltre, le cellule della linea mieloide e mesenchimale sono richiamate per differenziarsi in osteoblasti e condroblasti. A questo punto, il rapporto RANKL-osteoprotegerina (OPG) si riduce.

La fase di riparazione è caratterizzata dalla formazione di un callo soffice in cui la nuova matrice ossea e cartilaginea cominciano a formarsi. Osteoblasti e condroblasti producono un'impalcatura proteica per creare questo callo, il quale è lentamente mineralizzato per diventare callo duro. Il callo duro è costituito da osso immaturo a fasci intrecciati (*woven bone*). L'inizio della formazione dell'osso a fasci intrecciati nella cartilagine e nel periostio è principalmente mediato da una precoce *up-regulation* dell'interleuchina 6 (IL-6), del OPG, del fattore di crescita endoteliale vascolare (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) e delle BMP⁷³. La trasformazione del callo da soffice a duro avviene approssimativamente 6-12 settimane dopo la frattura ossea. Nella fase finale della riparazione, conosciuta come fase di rimodellamento, la matrice ossea e la cartilagine sono rimodellate in osso maturo. L'osso a fasci intrecciati è infine convertito in osso maturo lamellare attraverso il normale turnover osseo mediato dall'accoppiamento degli osteoclasti-osteoclasti.

Adeguati livelli di vitamina D e di calcio sono critici per una corretta riparazione ossea e possono in parte dettare il tasso di riparazione. La durata della fase del rimodellamento dipende dal metabolismo osseo di ciascun individuo, ma di solito richiede mesi dal trauma.

4.4.8 Rigenerazione

La guarigione ossea ideale promuove la formazione di un tessuto in modo che la struttura e la funzione originale sia mantenuta. Ciò è in contrasto con la riparazione tissutale la quale semplicemente sostituisce il tessuto perso con un tessuto immaturo e non consente di ripristinare completamente la funzione.

Nel corso del tempo, l'osso è in grado di sostenere il danno proveniente dal sollecitamento meccanico, dal sovraccarico e da altre forme di danno tissutale, che causano microfratture e altri difetti nell'architettura ossea. Per evitare un danno maggiore, l'osso va incontro a un naturale processo di rimodellamento per rigenerarsi o rinnovarsi. Ogni singolo osso ha un tasso di turnover specifico, tuttavia il tasso di turnover medio è del 10% ¹⁹.

La rigenerazione del tessuto osseo coinvolge la formazione e il riassorbimento dell'osso in una unità di base multicellulare (*Basic Multicellular Unit*, BMU) ¹⁷. In questo processo, il riassorbimento osseo a opera degli osteoclasti avviene prima per un periodo di 3-4 settimane, insieme a una trasmissione del segnale cellulare per promuovere il reclutamento degli osteoblasti nell'area. Gli osteoblasti, in seguito, formano l'osso per un periodo di 3-4 mesi, con un periodo quiescente tra il riassorbimento e la formazione ossea, chiamato fase di inversione. L'osso trabecolare va incontro a un turnover osseo in una percentuale significativamente superiore rispetto a quello corticale ¹⁹. In un modello di guarigione ossea alveolare di roditore questo processo avviene più rapidamente, permettendo di apprezzare gli eventi cellulari e molecolari che avvengono durante la maturazione del nuovo osso rigenerato.

La rigenerazione ossea è un normale processo, ma in alcuni casi vi è la necessità di aumentare il tasso di rigenerazione ossea o di contrastare gli effetti di disordini patologici ossei. Le strategie terapeutiche per promuovere la rigenerazione ossea includono innesti di osso proveniente da varie fonti, membrane di separazione per

escludere l'epitelio, agenti anti-riassorbimento, agenti anabolici e fattori di crescita per promuovere il differenziamento e la proliferazione degli osteoblasti.

Quando si verificano delle alterazioni nel turnover osseo, l'omeostasi scheletrica è distrutta, dando luogo a condizioni con una densità minerale ossea aumentata o diminuita (*Bone Mineral Density*, BMD) oppure necrosi ossea, e spesso si associa una riduzione della resistenza ossea. Un'ampia varietà di condizioni può alterare l'omeostasi dell'osso e queste includono tumori, menopausa, farmaci, condizioni genetiche, deficit nutrizionali, o infezioni. Alcune di queste eziologie, come la carenza di vitamina D, sono facilmente curabili, mentre altre, come le mutazioni genetiche, sono tipicamente trattate gestendo i sintomi. Alterazioni nell'omeostasi ossea causano una varietà di sintomi, che includono un'aumentata incidenza di fratture, dolore osseo e altre deformità scheletriche che risultano in un elevato livello di morbidità e in alcuni casi morte. ⁴²

5. CHIRURGIA OSSEA PIEZOELETTRICA

5.1 Cenni storici

L'utilizzo degli ultrasuoni si è ampiamente affermato in parodontologia ^{74, 75} ed endodonzia ⁷⁶. I primi risultati della terapia parodontale assistita dagli ultrasuoni risalgono al 1955 ⁷⁷. Le onde sonore ad alta frequenza sono state utilizzate per la detartrasi meccanica dei tessuti duri dentali ⁷⁸. Clinicamente, sono stati osservati chiari vantaggi delle onde a ultrasuoni nella rimozione del tartaro rispetto alla detartrasi convenzionale ⁷⁹. L'utilizzo delle onde a ultrasuoni ha dimostrato anche alcuni effetti benefici per la rimozione delle otturazioni canalari e degli strumenti fratturati dai canali radicolari ⁸⁰.

L'utilizzo della tecnologia ultrasonica a vibrazione tradizionale per il taglio del tessuto mineralizzato è stato studiato negli animali ^{81, 82, 83, 84}. Horton et al. (1981) ⁸⁴ hanno dimostrato che la chirurgia osteoplastica basata sugli ultrasuoni rimuove in modo sicuro e preciso il tessuto duro con scarsa interferenza intraoperatoria da emorragia. Lo stesso gruppo ha anche dimostrato istologicamente che l'osteotomia ultrasonica dei difetti del processo alveolare buccale nei cani mostrava una tendenza di guarigione favorevole rispetto a quando questo veniva eseguito con una fresa di taglio a bassa velocità di rotazione. Sebbene i siti di osteotomia tagliati con una fresa rotante abbiano rivelato la superficie ossea più liscia, la guarigione dell'osso a seguito dell'osteotomia ultrasonica era migliore. Alla fine degli anni '90, Torella eseguì un rialzo del seno mascellare con l'impiego di apparecchiature a ultrasuoni ⁸⁵. A ogni modo, tutti questi studi con strumenti ultrasonici magnetostrittivi non hanno portato ad alcuna applicazione clinica a causa dei limiti tecnologici e, al fine di superarli, Vercellotti et al. (2001) ⁸⁶ hanno condotto una ricerca per sviluppare un nuovo strumento ultrasonico e piezoelettrico sonico clinicamente efficace per tagliare l'osso negli animali, chiamato Piezosurgery®. Nel 2000, è stato pubblicato il primo studio clinico sull'uomo che ha introdotto la procedura di chirurgia ossea piezoelettrica ⁸⁷. Questo metodo chirurgico ben accetto e rivoluzionario è stato introdotto in un *case report* di cresta splittata in cui la cresta edentula era così limitata che in precedenza non era stato possibile tagliarla utilizzando altri strumenti da taglio, mantenendo allo stesso tempo la sua integrità.

Tale apparecchiatura, che è andata incontro a continui miglioramenti e alla quale altre se ne sono aggiunte, è oggi in grado di soddisfare le esigenze dei chirurghi orali di poter effettuare osteotomie con un taglio micrometrico selettivo del tessuto osseo, raggiungendo una tale precisione e sicurezza che le tecniche tradizionali, che utilizzano strumenti rotanti, non sono in grado di ottenere.

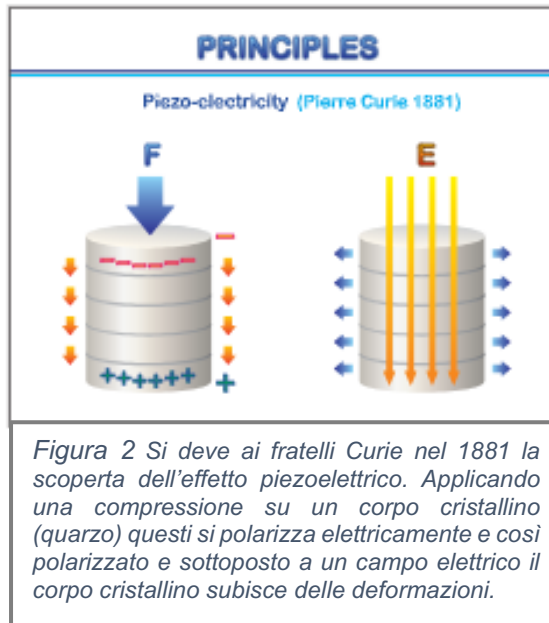
5.2 Principi fisici

Gli ultrasuoni possono essere utilizzati per le applicazioni termiche, meccaniche e chimiche, convertendo l'energia elettrica in onde ultrasoniche, solitamente mediante magnetostrizione o piezoelettricità.

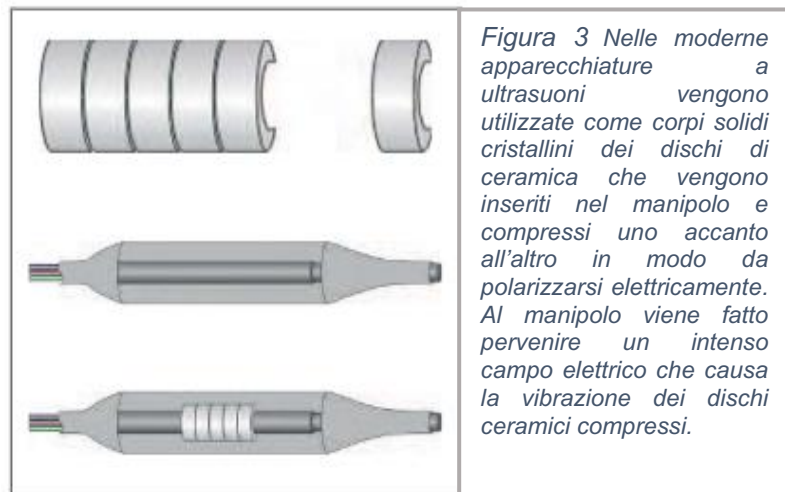
Mentre la magnetostrizione altera le dimensioni fisiche di un materiale in un campo magnetico, la piezoelettricità si basa sul cosiddetto effetto piezo. I fisici francesi Jean e Marie Curie hanno menzionato per primi questo effetto nel 1880 ⁸⁸; essi notarono che, applicando delle forze compressive, quindi delle sollecitazioni meccaniche, su corpi solidi aventi strutture cristalline, per esempio il quarzo, questi si polarizzavano elettricamente, quindi si sviluppava una corrente elettrica (effetto diretto). Inoltre, questi stessi corpi solidi, compressi e sotto l'applicazione di un intenso campo elettrico, si deformavano per l'effetto della polarizzazione (effetto indiretto).

Un voltaggio alternato applicato a un cristallino piezoceramico polarizzato causa l'espansione nella direzione della polarità e, perpendicolare a esso, la contrazione del materiale. Questo movimento di vibrazione e comportamento dei cristalli porta all'oscillazione a una specifica frequenza e ampiezza ⁸⁹.

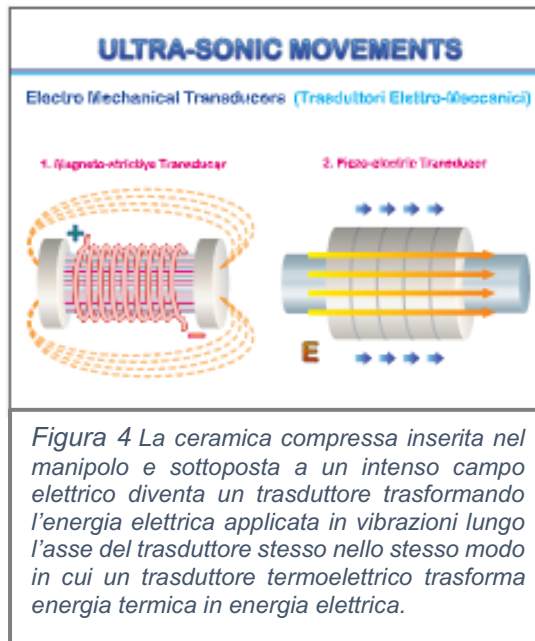
Gli strumenti a ultrasuoni attualmente a disposizione sfruttano queste caratteristiche dei corpi solidi cristallini (*Figura 2*).



Nelle moderne apparecchiature ultrasoniche sono utilizzate, come corpi solidi, ceramiche con struttura cristallina, sotto forma di dischi impilati e compressi uno sopra l'altro e inseriti nei manipoli dello strumento (*Figura 3*).



La ceramica inserita nei manipoli e sottoposta a un intenso campo elettrico diventa un trasduttore, ossia ha la capacità di trasformare un'energia in un'altra: l'energia elettrica applicata viene trasformata in vibrazioni lungo l'asse del trasduttore stesso (*Figura 4*).



Le vibrazioni sono causate dalla deformazione dei dischi ceramici compressi e, grazie a un amplificatore inserito nell'apparecchio, sono inviate alla punta del manipolo che vibra su un asse longitudinale. Esse non sono percepibili dall'orecchio umano perché hanno una frequenza superiore ai 20 kHz, con un range compreso tra i 24000 e i 32000 Hz (Figure 5 e 6). Nelle più recenti apparecchiature, le microvibrazioni generate possono essere verticali, orizzontali o entrambe, rispetto all'asse del manipolo (Figura 7).

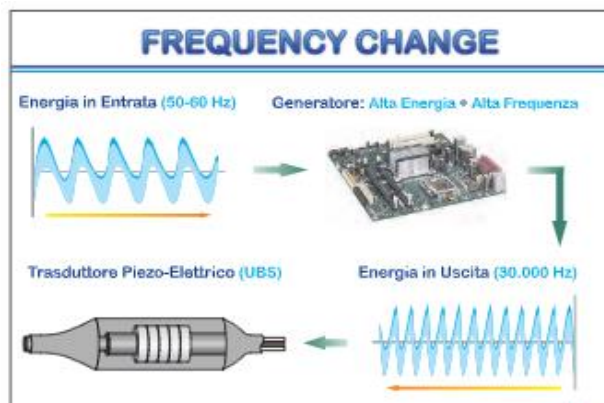


Figura 5 L'energia inviata al trasduttore (50-60 Hz) viene trasformata dal generatore dell'apparecchio in energia ad alta frequenza oltre i 20.000 Hz (non percepibili dall'orecchio umano) che induce microvibrazioni nella ceramica contenuta nel manipolo e che vengono inviate alla punta dello strumento.



Le microvibrazioni vengono trasmesse agli inserti o punte dell'apparecchiatura che vengono avvitate al manipolo e che sono deputate all'osteotomia.

La trasmissione e la riflessione di questo fascio oscillante possono essere utilizzati nell'imaging medico e la loro rivelazione e misurazione dai tessuti interni del corpo umano fornisce utili informazioni. La specifica impedenza acustica dei tessuti permeati causa una complessa interazione di assorbimento, riflessione, rifrazione, diffusione e diffrazione ⁹⁰.

Le punte hanno forma differente in rapporto al loro utilizzo e sono generalmente in acciaio medico o in titanio. Il titanio è attualmente il miglior metallo in grado di trasmettere efficacemente le onde sonore e di resistere maggiormente allo stress generato dagli ultrasuoni. Solo il berillio possiede capacità conduttive migliori, ma è molto più costoso e di difficile lavorazione ed è inoltre inquinante. Anche l'alluminio è in grado di trasmettere più efficacemente le onde sonore, ma presenta caratteristiche meccaniche di resistenza alla fatica inaccettabili per questo tipo di chirurgia. Le moderne apparecchiature a ultrasuoni permettono inoltre di scegliere il programma più idoneo per effettuare le osteotomie in funzione della qualità ossea (dall'osso tipo I, più compatto per la maggior presenza di osso corticale, all'osso di tipo IV con scarso osso corticale e maggior presenza di osso spongioso) e quindi della sua mineralizzazione, a cui corrispondono punte specifiche per quel tipo di chirurgia (*Figure 8 e 9*).



Figura 9 Le punte in titanio avvitate sul manipolo trasmettono più efficacemente le onde sonore rispetto all'acciaio medico e sono in grado di resistere maggiormente allo stress generato dagli ultrasuoni riducendo la possibilità di frattura delle stesse.

5.3 Caratteristiche tecniche

Oggi, la chirurgia piezoelettrica rappresenta una tecnica innovativa di taglio dell'osso basata sull'uso di microvibrazioni a una frequenza specifica di ultrasuoni modulata da onde soniche. L'azione di taglio del piezoelettrico è il risultato di una micronizzazione ossea prodotta da onde d'urto meccaniche che vibrano a una frequenza sonica e ultrasonica (da 30 a 30000 Hz). L'ampiezza di vibrazione ridotta (20-80 μm) delle punte di taglio è la principale ragione per la maggior parte delle caratteristiche chirurgiche interessanti: azione di taglio selettiva, precisione, controllo intraoperatorio e sicurezza. A seguito di una breve curva di apprendimento, l'efficacia di taglio della chirurgia piezoelettrica è confrontabile a quella di altri strumenti di taglio osseo, ma in aggiunta offre un maggior controllo nel maneggiare frammenti ossei piccoli e delicati.

Gli ultrasuoni prodotti dall'apparecchiatura attraverso le punte a contatto con il tessuto osseo determinano effetti di tipo:

- meccanico;
- termico;
- di cavitazione.

5.3.1 Effetto meccanico

Gli ultrasuoni permettono il taglio selettivo del tessuto osseo senza ledere i tessuti molli circostanti e le strutture anatomiche vicine al campo operatorio a rischio, quali vasi arteriosi o venosi, strutture nervose e membrane.

L'azione di taglio selettiva è il risultato di una limitata ampiezza delle microvibrazioni meccaniche: a queste ampiezze solo il tessuto mineralizzato può essere tagliato e il danno al tessuto molle è evitato dalla loro elasticità. La tecnologia a ultrasuoni per tagliare i tessuti molli richiede frequenze più alte (>50 kHz) ⁹¹.

L'osteotomia, quindi, è eseguita con un grande controllo chirurgico in quanto non è necessario esercitare sul manipolo una grande forza e non presenta aree di necrosi, ma superfici vitali che permettono una migliore rigenerazione tissutale. Sembrerebbe infatti che non solo la sede donatrice vada incontro a una guarigione più rapida, ma anche che il tessuto osseo prelevato e innestato nell'osso ricevente vada incontro, con questa tecnica, a un migliore e più efficace attecchimento, riducendo i tempi del successivo posizionamento implantare.

La scarsa invasività dell'azione ultrasonica, la miglior guarigione tissutale e la sicurezza con cui viene utilizzata nelle zone di maggior rischio hanno permesso di ridurre la morbidità e morbidità postoperatoria. Tale significativo risultato rende del tutto superabile il limite tuttora presente del relativo maggior tempo necessario per eseguire osteotomie rispetto all'utilizzo di frese rotanti.

5.3.2 Effetto termico

L'effetto meccanico degli ultrasuoni che attraversano il tessuto osseo genera calore. Per tale motivo tutte le apparecchiature a ultrasuoni sono dotate di un meccanismo di raffreddamento che utilizza una soluzione fisiologica sterile, in modo da dissipare il calore che viene generato ottenendo contemporaneamente un'efficace detersione del campo operatorio ^{92, 93}.

Un incremento termico non desiderato dell'area osteotomica, oltre a una non corretta irrigazione delle punte, è dovuto soprattutto all'eccessiva forza applicata al manipolo durante il taglio. Se si esercita infatti una pressione eccessiva sull'osso con il manipolo, si determina un blocco di trasmissione degli ultrasuoni alla punta con un progressivo aumento della temperatura e la possibilità di provocare una frattura della punta stessa. Per ottenere la massima efficienza dello strumento durante l'azione di taglio ed evitare un aumento della temperatura sia della punta sia, soprattutto, della superficie di taglio, occorre applicare sul manipolo una pressione ridotta con un movimento lineare alternativo lungo l'asse principale della punta lavorante nel tessuto osseo (avanti e indietro). A differenza delle frese rotanti, l'aumentare della pressione manuale esercitata sul dispositivo piezoelettrico, infatti, non accelera la velocità di taglio. Piuttosto, con la pressione manuale aumentata, la punta di taglio non è più in grado di operare liberamente e la sua vibrazione è vincolata massicciamente, risultando nel surriscaldamento. Inoltre, la pressione manuale aumentata diminuirà la sensibilità tattile e l'osso fragile così come le strutture del tessuto molle saranno di conseguenza comunemente danneggiati da cause iatrogene.

5.3.3 La cavitazione

I micromovimenti meccanici alla frequenza di circa 24-30 kHz generano un effetto di cavitazione nella soluzione di irrigazione. Per cavitazione si intende il fenomeno della creazione di microbolle d'aria a bassissima pressione dovuto alla vibrazione ad alta

frequenza di un mezzo immerso in un liquido quale che esso sia. Nella chirurgia a ultrasuoni, la punta vibrante del manipolo è immersa sia nella soluzione salina nebulizzata dal contatto superficiale con la punta stessa sia nella soluzione acqua-sangue già depositatasi nel sito operatorio. Le microbolle, così formatesi, aumentano rapidamente di dimensione e vanno incontro a implosione, liberando energia meccanica che non solo consente una visione ottimale del campo operatorio grazie alla pulizia che si determina dell'area chirurgica che viene liberata dai residui ossei, ma che è anche sufficiente a intaccare gli organismi batterici circostanti e a provocare la loro distruzione (azione battericida) ^{94, 95, 96}. Infine, l'effetto di cavitazione permette di limitare il travaso ematico rendendo il campo operatorio esangue, contribuisce a controllare la produzione di calore che può portare alla necrosi del tessuto osseo e incrementa l'efficacia di taglio dell'apparecchiatura (Figura 10).



5.4 Applicazioni della chirurgia piezoelettrica

I risultati di diversi studi sperimentali e clinici, che hanno indagato la guarigione ossea e il comportamento biologico delle strutture del tessuto duro e molle a seguito dell'osteotomia piezoelettrica, forniscono una solida base per l'applicazione clinica della chirurgia piezoelettrica.

Ogni intervento di chirurgia orale in cui è prevista un'osteotomia può essere effettuato con l'utilizzo degli ultrasuoni. Le vantaggiose caratteristiche della chirurgia a ultrasuoni permettono di effettuare una chirurgia più sicura, con un notevole miglioramento del decorso postoperatorio e un'ottima accettazione da parte dei pazienti ^{97, 98}.

Per l'osteotomia ultrasonica, l'angolo di inclinazione ottimale tra il dispositivo piezoelettrico e l'asse di preparazione ortogonale è 0-10° ⁹⁹. Al di fuori di questo intervallo dell'angolo, sia la prestazione di taglio sia la precisione si riducono in termini qualitativi. È necessario prestare, inoltre una grande attenzione quando si applica la pressione da contatto: si consiglia una pressione minima. Interruzioni periodiche rallenteranno le vibrazioni da taglio e sono particolarmente raccomandate quando si eseguono tagli complessi e profondi ¹⁰⁰. Tali intervalli danno anche al chirurgo la possibilità di perfezionare il disegno di osteotomia più appropriato con livelli superiori di precisione e protezione tissutale.

La chirurgia a ultrasuoni è ormai entrata nella pratica quotidiana sostituendo, nella maggioranza dei casi, l'utilizzo di frese rotanti. Gli inserti, connessi al manipolo tramite una chiave dinamometrica, possono essere suddivisi in:

- Aggressivi: sono taglienti e vengono utilizzati per osteotomie ed osteoplastiche. Tra questi, ce n'è anche uno di forma lanceolata utilizzato per le estrazioni dentali.
- Diamantati: hanno una ridotta aggressività di taglio e rendono i margini dell'osteotomia più regolari. Sono utili quando si opera in zone anatomiche delicate, come le formazioni vascolo nervose o la membrana sinusale. Sono a forma a pallina (finestra di accesso al seno mascellare) e conica (levigatura radicolare, rimozione di tessuto molle, pilota nell'inserimento implantare).
- Scollatori: non tagliano ma evidenziano i piani di clivaggio tra tessuto molle e superficie ossea.

Le più importanti applicazioni della chirurgia a ultrasuoni sono:

- chirurgia dei denti inclusi;
- chirurgia endodontica;
- lateralizzazione del nervo alveolare inferiore;
- asportazione di cisti dei mascellari;
- prelievi ossei intraorali (ed extraorali);
- split crest;
- rialzo del seno mascellare;
- preparazione del sito implantare.

5.4.1 Chirurgia dei denti inclusi

L'asportazione dei denti del giudizio è un intervento frequentemente eseguito in chirurgia orale, per lo più su pazienti molto giovani, spesso caratterizzato da un decorso postoperatorio con dolore, edema e trisma. In questi interventi è molto importante il rispetto delle strutture a rischio contigue al campo operatorio ^{97, 98}. L'utilizzo degli ultrasuoni in tale chirurgia permette di poter operare con maggior sicurezza, riducendo il rischio di lesioni vascolo-nervose, con osteotomie molto conservative e una perdita di osso estremamente contenuta.

Le più moderne apparecchiature consentono inoltre di eseguire anche odontotomie per separare la corona dalle radici, in presenza di denti voluminosi. La chirurgia a ultrasuoni è anche particolarmente efficace in ortodonzia per la disinclusione di denti inclusi. Essa permette di isolare i denti in inclusione ossea, per lo più i canini superiori, riducendo la distruzione ossea e con un grande confort per i giovani pazienti a volte ansiosi e poco collaboranti, perché non percepiscono le microvibrazioni prodotte dall'apparecchiatura a ultrasuoni.

5.4.2 Chirurgia endodontica

L'utilizzo degli ultrasuoni in chirurgia endodontica permette di limitare la perdita ossea nell'accesso all'apice radicolare. Permette inoltre di eseguire l'apicectomia in estrema sicurezza anche in presenza di strutture adiacenti a rischio come il seno mascellare o il canale mandibolare. Può infine essere utile l'effetto di cavitazione indotto dallo strumento allo scopo di sterilizzare la cavità residua.

5.4.3 Lateralizzazione del nervo alveolare inferiore

Evitare danni iatrogeni è di massima importanza e richiede non solo grandi capacità da parte del chirurgo, ma anche una tecnica osteotomica minimamente invasiva. Questo è particolarmente importante per evitare il danno del nervo alveolare inferiore durante la rimozione chirurgica dei molari impattati, dei tumori sebacei o cisti, così come durante il posizionamento di impianti all'interno di creste alveolari gravemente atrofiche verticalmente. Generalmente, nell'1-22% dei casi, il nervo alveolare inferiore è a rischio di danno durante la rimozione convenzionale dei terzi molari profondamente impattati ¹⁰¹. La stretta prossimità del nervo al dente impattato, assieme al ridotto

controllo manuale degli strumenti rotanti e oscillanti, rende difficile per il chirurgo conservare in modo sicuro questa struttura vitale.

L'operatore si confronta con lo stesso problema durante la procedura di lateralizzazione per il posizionamento implantare. La lateralizzazione del nervo alveolare inferiore viene spesso eseguita come un'alternativa alla tecnica di rialzo ¹⁰². Particolarmente nelle aree posteriori, gli strumenti convenzionali limitano la visibilità e il controllo chirurgico necessario per distinguere tra le strutture tessutali dure e molli. Questo spesso porta a danno chirurgico alle strutture nervose. Il taglio piezoelettrico preciso e selettivo con un effetto di cavitazione aggiuntivo offre una sicurezza molto maggiore ¹⁰³. Con la creazione di un coperchio laterale di osso corticale sostituibile sul fascio neuro-vascolare, il chirurgo ottiene un accesso libero e chiaro al nervo. La finestra ossea viene facilmente ricollocata nella sua posizione precedente e ciò protegge le strutture nervose a seguito della retrazione del nervo, della trasposizione e del conseguente inserimento dell'impianto. Anche se si verifica un contatto non intenzionale con il nervo, gli effetti collaterali negativi sono molto inferiori rispetto a quando gli strumenti rotanti o oscillanti convenzionali entrano in contatto con il nervo ¹⁰⁴.

5.4.4 Asportazione di cisti dei mascellari

L'utilizzo della chirurgia a ultrasuoni nell'asportazione di cisti mandibolari permette di enucleare la cisti senza intaccare la parete cistica. Infatti, la punta ultrasonica è in grado di asportare l'osso pericistico senza ledere la cisti sottostante, rendendo più semplice l'enucleazione per via smussa della cisti stessa. Inoltre, il taglio micrometrico conservativo, nei casi in cui l'accesso è stato eseguito attraverso l'apertura di una finestra ossea, permette il corretto riposizionamento e fissazione della stessa, dopo aver asportato la cisti e l'eventuale dente incluso. Dopo tale chirurgia la guarigione, anche di ampie cavità residue, è più rapida rispetto all'utilizzo di frese rotanti ⁹⁸.

5.4.5 Prelievi ossei intraorali (ed extraorali)

La riabilitazione di pazienti completamente e parzialmente edentuli per mezzo di impianti endossei si è vista essere un'opzione di trattamento predicibile con risultati a lungo termine convincenti ^{105, 106}. Tuttavia, un presupposto fondamentale per il

successo e la sostenibilità degli impianti dentali è la disponibilità di volumi d'osso residui sufficienti e adeguati.

Fra le tecniche ricostruttive a disposizione, l'utilizzo di innesti di osso autologo prelevato dal cavo orale per piccoli innesti o extraorale, nel caso ci sia necessità di una maggior quantità di osso, è sempre più impiegato in chirurgia orale ricostruttiva^{98, 107, 108}. A livello ambulatoriale, in sedazione venosa o in anestesia locale, è possibile prelevare innesti di osso autologo in grado di ricostruire molte delle atrofie determinatesi. Attualmente la sede donatrice più utilizzata è l'area retromolare, branca ascendente della mandibola che, per il più favorevole decorso postoperatorio, ha quasi completamente soppiantato il prelievo dal mento. L'utilizzo dell'apparecchiatura a ultrasuoni consente un più agevole accesso all'area di prelievo e di allestire lembi più conservativi⁹⁸. Permette inoltre l'esecuzione di osteotomie micrometriche più precise, con risparmio di tessuto osseo e, soprattutto, con maggior sicurezza, senza correre il rischio di ledere il fascio vascolo-nervoso sottostante al prelievo. Infine, rispetto all'utilizzo di frese rotanti, ha un decorso operatorio più soddisfacente, con una guarigione più rapida sia dell'area di prelievo che dell'innesto.

5.4.6 Split crest

Le tecniche di divaricazione (splittaggio) della cresta non richiedono l'aumento di creste edentule atrofiche con innesti ossei autologhi da siti donatori intra- o extra-orali. In tal modo, può essere evitata la necessità svantaggiosa di un secondo sito chirurgico del donatore. Durante una procedura di splittaggio osseo, la cresta edentula compromessa è tagliata crestalmente e la superficie linguale viene separata da quella buccale. L'impianto dentale viene inserito nello spazio espanso risultante. L'espansione della cresta ossea, *split crest*, è stata una delle prime applicazioni degli ultrasuoni in chirurgia orale. La presenza di creste ossee sottili, adeguate in altezza, ma di spessore ridotto è una condizione anatomica che si presta efficacemente all'utilizzo della chirurgia a ultrasuoni. Grazie al taglio micrometrico la punta a ultrasuoni è in grado di penetrare facilmente nell'esiguo osso midollare presente tra le due corticali, separandolo senza correre il rischio di frattura della corticale vestibolare. Successivamente gli scalpelli vengono introdotti con il solo scopo di divaricare progressivamente le pareti ossee e gli osteotomi manuali o a ultrasuoni di recente

introduzione vengono impiegati per preparare il sito implantare al posizionamento dell'impianto dal diametro desiderato ^{98, 109}. Clinicamente, le tecniche di splittaggio delle creste edentule sono risultate di successo in particolare per l'osso trabecolare della mascella. L'elevata elasticità e flessibilità delle strutture dell'osso spugnoso nella mascella superiore consentono un'osteotomia efficace e veloce con un'espansione atraumatica della cresta ¹¹⁰. Nella mandibola corticale, lo splittaggio osseo è più impegnativo, siccome il trauma meccanico così come la forma e il disegno degli strumenti di taglio, spesso fratturano i segmenti ossei sottili e fragili. Al contrario, il sezionamento osseo con dispositivi piezoelettrici, assicurando osteotomie micrometriche senza macrovibrazioni, consente la facile manipolazione con un'aumentata manovrabilità anche in casi delicati. La chirurgia piezoelettrica è idealmente adatta a fornire in queste condizioni un posizionamento e un'integrazione stabili e sicuri degli impianti dentali.

Quindi, sebbene lo splittaggio delle creste edentule utilizzando strumenti convenzionali si sia dimostrato un regime di trattamento di successo ^{111, 112}, l'applicazione dell'osteotomia piezoelettrica è migliorata e ha affinato la procedura chirurgica.

5.4.7 Rialzo del seno mascellare

Nella chirurgia orale e particolarmente nell'odontoiatria implantare, la necessità di un taglio micrometrico e selettivo rende la chirurgia piezoelettrica un metodo ideale e meno invasivo, specialmente per il rialzo del seno mascellare. In caso di insufficiente volume d'osso dovuto alla ridotta altezza della cresta edentula residua, per riabilitare la mascella posteriore edentula con protesi implantari viene utilizzata la tecnica del rialzo di seno mascellare. Il successo clinico degli impianti posizionati nell'osso innestato nel seno mascellare è simile a quello riportato per gli impianti posizionati nell'osso incontaminato ¹¹³. Una condizione essenziale per questo è che la tecnica chirurgica sia eseguita correttamente a ogni fase. La complicazione più frequente nella chirurgia del rialzo del seno standard, utilizzando dispositivi di fresatura convenzionali, è la perforazione della membrana di Schneider, che può verificarsi sia durante l'osteotomia di accesso sia durante le manovre di sollevamento. L'innesto osseo eseguito in presenza di una perforazione è, nella maggior parte dei casi, responsabile

della complicazione infiammatoria durante il periodo di guarigione, che può richiedere un nuovo intervento.

Per ridurre il rischio di perforazione, Vercellotti et al. (2001) ¹¹⁴ hanno studiato un nuovo protocollo chirurgico utilizzando la chirurgia piezoelettrica. Il campione di studio ha mostrato una chiara riduzione nel tasso di perforazione della membrana (5%). Sebbene questo fosse uno studio pilota, in un piccolo numero di pazienti, i suoi risultati possono essere considerati promettenti. Per evitare qualsiasi strappo iatrogeno o perforazione accidentale della membrana di Schneider, specifiche punte di taglio smussate assicurano un'osteotomia efficace con la conservazione delle delicate strutture dei tessuti molli sottostanti il seno. L'utilizzo di inserti lisci e dalle forme adeguate, impiegando l'apparecchiatura a una bassa potenza e ridotta frequenza, permette lo scollamento della membrana di Schneider ^{115, 116, 94}.

Nonostante la maggior parte degli studi riporti risultati clinici favorevoli utilizzando la chirurgia piezoelettrica per l'osteotomia d'accesso e perdita di membrana, alcuni non hanno mostrato un chiaro beneficio chirurgico per l'approccio piezoelettrico ¹¹⁷. Un ulteriore vantaggio della chirurgia piezoelettrica è che, così come l'apertura della finestra ossea, le particelle ossee possono essere raccolte contemporaneamente dalla superficie adiacente della cresta edentula con una modalità raschiatura-trazione ¹¹⁸. Il materiale osseo autologo può poi essere utilizzato da solo o in combinazione con diversi biomateriali. Numerosi autori hanno evidenziato e supportato l'efficacia e il successo dell'innesto piezoelettrico del seno, con lievi variazioni nel disegno complessivo dell'osteotomia ^{119, 120, 121}. Ovviamente l'utilizzo degli ultrasuoni nella chirurgia del seno mascellare richiede una curva di apprendimento perché un uso non corretto dello strumento non impedisce una perforazione meccanica della membrana ¹¹⁹.

Sono attualmente in via di sperimentazione l'utilizzo delle punte ultrasoniche di preparazione del sito implantare per effettuare il cosiddetto piccolo rialzo di seno mascellare. I risultati preliminari fanno intravedere una tecnica in grado di diminuire la perforazione della membrana e di maggior confort per il paziente al quale vengono evitati i colpi di martelletto sugli osteotomi responsabili sempre più frequentemente di labirintiti.

5.4.8 Preparazione del sito implantare

In aggiunta all'osteotomia convenzionale, la chirurgia piezoelettrica può anche essere utilizzata per la preparazione del sito implantare ¹²². Questa applicazione, comunque, richiede speciali punte chirurgiche con una forma e una geometria adeguata a permettere di fresare un foro implantare simmetrico con il minimo danno termico e meccanico all'osso.

Sono da non molto tempo disponibili delle punte ultrasoniche che permettono di preparare i siti implantari. Anche se è stata superata la difficoltà iniziale di ottenere delle efficaci microvibrazioni da punte del diametro superiore ai 3 mm, permane il limite di adattamento delle punte ai vari formati di impianti in commercio. Inoltre, a differenza dell'utilizzo degli ultrasuoni negli altri interventi, nei quali non bisogna effettuare eccessiva pressione sul manipolo, nella preparazione del sito implantare deve essere esercitata una relativa pressione associata, a volte e in presenza di un osso particolarmente compatto, a una rotazione della punta che può rendere meno precisa la preparazione del tunnel implantare ^{123, 124}.

L'utilizzo degli osteotomi ultrasonici lisci recentemente introdotti sembra essere in grado di rifinire adeguatamente il letto implantare superando i limiti esposti.

I primi risultati preliminari riportati in letteratura sembrerebbero indicare una maggior velocità di integrazione degli impianti. Preti et al. (2007) ¹²⁵ hanno analizzato la neo-osteogenesi e le reazioni infiammatorie a seguito della preparazione del sito implantare utilizzando o la chirurgia piezoelettrica o una fresa convenzionale. Gli autori hanno valutato i livelli della proteina morfogenetica ossea 4 (*bone morphogenetic protein-4*, MBP-4), del fattore di crescita trasformante $\beta 2$ (*transforming growth factor-beta 2*, TGF $\beta 2$), del fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF α), dell'interleuchina-1 β (IL-1 β) e della IL-10. Particolarmente nella fase precoce (7-14 giorni), i siti implantari piezoelettrici hanno rivelato più osso di nuova formazione con una maggior quantità di osteoblasti. A eccezione dell'IL-1 β e del TNF α , i livelli di BMP-4, TGF $\beta 2$ e IL-10 erano aumentati nel gruppo piezoelettrico in questo periodo di tempo. Complessivamente, la chirurgia ossea piezoelettrica era più efficace nello stimolare l'osteogenesi perimplantare con una chiara riduzione delle citochine proinfiammatorie. In un modello di pelvi di pecora, sono stati riportati buoni risultati biologici e biomeccanici simili per la preparazione piezoelettrica del sito implantare ¹²⁶.

5.4.9 Altre applicazioni

L'utilizzo della chirurgia a ultrasuoni è in continua espansione: si può attualmente affermare che può essere utilizzata in qualunque situazione chirurgica in sostituzione delle frese rotanti. Infatti, la grande manovrabilità del manipolo dell'apparecchiatura a ultrasuoni conferisce una selettività e una precisione all'azione di taglio non raggiungibile con i consueti strumenti rotanti ⁸⁹.

Può essere utilizzata in parodontologia, nella chirurgia ossea resettiva e nell'allungamento di corona clinica; nella chirurgia pre-protetica; nella rimozione di impianti falliti e nella rimozione di viti da osteosintesi; nell'osteogenesi distrattoriale per effettuare le osteotomie necessarie al posizionamento del distrattore; nella chirurgia ortodontica per la disgiunzione palatina e per gli spostamenti dentali e anche per effettuare biopsie ossee ^{100, 127, 128, 129}.

5.5 Vantaggi e svantaggi della chirurgia ossea piezoelettrica

La chirurgia piezoelettrica offre determinati vantaggi in termini sia di destrezza sia di sensibilità tattile. Nella osteotomia micrometrica, è possibile ottenere una maneggevolezza con migliorata manovrabilità mediante una pressione di contatto ridotta e macrovibrazioni. Una pressione da contatto ridotta supporta questo effetto. Di conseguenza, non solo viene ridotto il trauma accidentale alle adiacenti strutture di tessuto molle, ma può essere minimizzata anche l'invasività della procedura chirurgica. Non vi è necessità di integrare la forza applicata per bilanciare la rotazione o l'oscillazione dello strumento in modo da evitare il danno tessutale da mancanza di controllo. Al contrario, una fresa ossea che ruota alla velocità di circa 20000 rpm applica approssimativamente 320 onde d'urto/minuto e genera microvibrazioni che riducono la precisione e il controllo intraoperatorio. Infatti, durante l'azione di taglio, il chirurgo deve esercitare una pressione sul manipolo nell'ordine di diversi chilogrammi. Insieme alle punte di taglio piccole e sofisticate, le microvibrazioni ultrasoniche riducono gli effetti di scheggiatura a livello dei bordi dell'osteotomia. La scheggiatura di strutture di tessuto duro mineralizzato fragili è marginale e si verifica solo in casi eccezionali d'inclinazione forzata dell'inserito o movimenti di leva da parte del chirurgo. Così, la manipolazione delicata e l'esperienza pratica sono vitali per massimizzare i

vantaggi della chirurgia piezoelettrica. Solo allora è possibile realizzare tagli molto precisi in aree anatomiche difficili da raggiungere o in posizioni precedentemente inaccessibili. A tal proposito, il feedback acustico dal processo di taglio permette di definire la pressione di funzionamento più adatta per il trattamento delle strutture ossee corticali o spugnose. La qualità ossea, così come le caratteristiche fisiche della punta di lavoro, hanno una grande influenza sulla modalità, sulla forma e sul grado di oscillazione. Claire et al. (2013) ¹³⁰ hanno esplorato l'effetto dei modelli di oscillazione della punta da chirurgia piezoelettrica OP3 universale sulle caratteristiche morfologiche di taglio. Qualitativamente, il taglio dell'osso corticale ha prodotto un difetto limitato con una chiara demarcazione ossea del taglio rispetto all'osso spugnoso. È stato osservato che i carichi fisici fino a 100 g sulla punta di lavoro sono ideali per l'osso corticale, mentre un carico di 200 g riduce significativamente l'oscillazione della punta. Per l'osso spugnoso non è stato osservato questo effetto con carico in aumento. Anche il limite inferiore di carico deve essere preso attentamente in considerazione, siccome quando è troppo basso la punta inizia a scivolare attraverso la superficie dell'osso e si otterrà di conseguenza la perdita di nitidezza dell'incisione e i margini dell'osteotomia saranno irregolari ¹³¹.

L'esecuzione di osteotomie con danno ai tessuti marginali e scarsa perdita di sangue promuove le condizioni di guarigione ottimali nella fase postoperatoria. L'associata riduzione del dolore e del gonfiore migliorerà il benessere del paziente. Inoltre, la costante e regolabile irrigazione refrigerante consente una visuale intraoperatoria chiara, permettendo una rimozione precisa del sangue e dei detriti di taglio. L'attività delle bolle di cavitazione indotte dagli ultrasuoni nella soluzione del liquido di irrigazione facilita, in aggiunta, la visibilità attorno al sito dell'osteotomia.

Oltre alla precisione tecnica della chirurgia piezoelettrica, comunque, sono di massima importanza i risultati biologici, tra cui la prevenzione della necrosi ossea e il danno termico o meccanico ai tessuti adiacenti. Specialmente sulla scia della tendenza verso una chirurgia meno invasiva con precisione avanzata e minor danno accidentale, la chirurgia piezoelettrica offre una tecnica sicura per evitare il surriscaldamento e il trauma tessutale. Lo stress chirurgico ha una grande influenza sulla vitalità cellulare e i processi di rigenerazione a seguito di un trauma. Per questo motivo, qualsiasi

manipolazione dell'osso dovrebbe essere il più atraumatica possibile, per stimolare una guarigione veloce e senza ostacoli.

In una serie di studi in vitro e in vivo, diversi autori hanno dimostrato che il taglio dell'osso piezoelettrico non compromette il rimodellamento o la vitalità cellulare. Chiriac et al. (2005)⁹³ hanno analizzato la morfologia, la vitalità e il differenziamento delle cellule che crescono al di fuori di frammenti ossei generati con la chirurgia piezoelettrica o l'utilizzo di una fresa rotante convenzionale. I frammenti ossei provengono principalmente dai siti donatori corticali. Gli autori hanno dimostrato che i frammenti ossei autologhi raccolti sia mediante la chirurgia piezoelettrica sia con l'uso di una fresa convenzionale, contenevano cellule vitali, che in vitro si differenziavano in osteoblasti. Complessivamente, non hanno trovato alcuna differenza significativa tra la vitalità dei frammenti raccolti utilizzando i due metodi.

Von See et al. (2010)¹³² hanno eseguito ulteriori analisi sulla vitalità delle cellule ossee endocondrali (femorali) e membranose (mandibolari) raccolte mediante la chirurgia piezoelettrica, rispetto a quelle prelevate con una fresa rotante o un raschietto. La valutazione morfologica ha mostrato una superficie liscia a seguito dell'uso del dispositivo di fresatura o piezoelettrico. Al contrario, sono state osservate piccole crepe e una superficie ossea irregolare a seguito dell'utilizzo del metodo di raschiatura. Complessivamente, la proliferazione degli osteoblasti endocondrali e membranosi non ha mostrato alcuna differenza tra i metodi di raccolta. A ogni modo, la conta cellulare ha mostrato un numero di cellule simili agli osteoblasti significativamente maggiore nei campioni prelevati con un dispositivo di raschiamento o piezoelettrico rispetto alla fresa. Pertanto, il potenziale osteogenico dell'osso autologo raccolto mediante chirurgia piezoelettrica sembra essere promettente per qualsiasi procedura rigenerativa.

Considerando la generazione di calore in stretta vicinanza allo spazio di osteotomia e le corrispondenti reazioni tissutali biologiche, Heinemann et al. (2012)¹³³ hanno confrontato diversi sistemi sonici e a ultrasuoni con frese rotanti convenzionali in segmenti di mascella freschi di suino. Sebbene le indagini istologiche indichino osteociti intatti adiacenti ai bordi dell'osteotomia con tutti e tre gli strumenti, la chirurgia piezoelettrica ha mostrato il maggior aumento di temperatura (18.17°C). A differenza della chirurgiaonica, le pareti dei siti a forma d'imbuto dell'osteotomia piezoelettrica

hanno mostrato una cospicua zona di difetto macchiata di circa 30 μm a livello dell'aspetto laterale. In aggiunta, è possibile osservare una chiara ondulazione della struttura ossea trabecolare. In un successivo studio su mandibole di pecora, Metzger et al. (2006) ¹⁰² hanno trovato che l'effetto "martello pneumatico" del dispositivo piezoelettrico aveva prodotto una superficie significativamente più ruvida con spigoli ossei allentati e una zona di difetto di circa 170 μm , rispetto alla fresa rotante convenzionale.

Vercellotti et al. (2005) ¹²⁹ hanno valutato istologicamente il potenziale riparatore e la risposta ossea a seguito dell'osteotomia piezoelettrica parodontale resettiva e l'osteoplastica in un modello di cane. A seguito della valutazione dei lembi mucoperiostali a tutto spessore e della degranulazione del tessuto molle, sono stati rimossi circa 4 mm di osso attorno a ogni dente, mediante l'applicazione casuale della chirurgia piezoelettrica, con una fresa in carburo o una fresa diamantata. Mentre nella fase precoce (14 giorni) della guarigione della ferita, così come in quella tardiva (56 giorni), entrambi i gruppi di frese hanno rivelato una certa perdita di osso istologicamente rilevabile, il gruppo soggetto alla chirurgia ossea piezoelettrica ha dimostrato un lieve guadagno medio nel livello osseo a entrambi gli intervalli di tempo. Sulla base dei loro risultati, gli autori hanno suggerito che la chirurgia piezoelettrica possa essere altamente positiva per la ristrutturazione fisiologica dell'architettura ossea della cresta alveolare, a seguito della terapia parodontale resettiva.

In un esperimento successivo sui teschi di coniglio, Ma et al. (2013) ¹³⁴ hanno confrontato la guarigione ossea a seguito delle osteotomie eseguite con la chirurgia piezoelettrica o con due diverse lame oscillanti. Dopo 1 settimana, il sito dell'osteotomia nel gruppo piezoelettrico ha mostrato un ampio numero di cellule infiammatorie, un alto grado di strutture vascolarizzate (72.8%) e di matrice provvisoria (21.8%). In alcuni casi, vicino ai bordi dell'osteotomia si potrebbero osservare piccole e disperse isole dell'iniziale formazione centripeta dell'osteoide. Dopo 2 settimane, il sito era quasi riempito con un misto di strutture di tessuto osseo immaturo e la quantità di nuovo osteoide e tessuto osseo mineralizzato era aumentato. Dopo 5 settimane, i siti dell'osteotomia si erano quasi completamente riempiti con osso di nuova formazione con un alto grado di mineralizzazione. La consolidazione del sito dell'osteotomia era nella maggior parte dei casi quasi completo e in alcune situazioni

le strutture di nuovo osso hanno rivelato un orientamento lamellare. Lo stesso gruppo, in un modello di tibia di pecora, ha mostrato risultati simili con l'osteotomia piezoelettrica ¹³⁵. Tre mesi dopo l'osteotomia piezoelettrica, è stato osservato il rimodellamento osseo con la formazione distinta di osso lamellare. La linea originale mediana dell'osteotomia marcava il bordo per la guarigione con una fase iniziale di allineamento longitudinale di osso lamellare ristrutturato.

I risultati di diversi studi sperimentali e clinici, che hanno indagato la guarigione ossea e il comportamento biologico delle strutture del tessuto duro e molle a seguito dell'osteotomia piezoelettrica, quindi, forniscono una solida base per l'applicazione clinica della chirurgia piezoelettrica. A ogni modo, nonostante i vantaggi provati e ovvi della chirurgia piezoelettrica, l'assistenza medica individualizzata del paziente e l'esperienza del chirurgo sono di vitale importanza nel determinare il risultato chirurgico e l'accettazione generale dei pazienti. Nonostante il dispositivo piezoelettrico presenti comunemente un disegno simile a quello dei manipoli chirurgici convenzionali, a causa del diverso principio di taglio con questo dispositivo, il chirurgo necessita ancora di essere addestrato in questa operazione. Sebbene Salami et al. (2010) ¹³⁶ abbiano rilevato che soprattutto i chirurghi otologici ben addestrati non necessitano di alcun periodo di apprendimento definito prima di eseguire con successo le linee rette dell'osteotomia utilizzando la chirurgia piezoelettrica, essi hanno concluso ancora che "un periodo di formazione certificata dovrebbe essere previsto per tutti i chirurghi che approcciano il dispositivo piezoelettrico per la prima volta".

Una delle critiche più forti della chirurgia piezoelettrica è la natura dispendiosa in termini di tempo della tecnica. Dal momento che il chirurgo non può accelerare il taglio piezoelettrico mediante un'avanzata personalizzazione manuale, che solitamente è un possibile schema per i dispositivi di fresatura convenzionali, l'efficienza complessiva dipende dalle impostazioni di alimentazione preselezionate. Pertanto, quando un'ampia quantità di osso viene rimossa, l'utilizzo combinato della chirurgia piezoelettrica con le frese ad alta velocità convenzionali è un approccio approvato e sostenuto.

Ciononostante, la sicurezza intraoperatoria della chirurgia piezoelettrica la rende la tecnica preferita in tutti i tipi di chirurgia ossea. L'utilizzo dell'osso autologo per correggere e ricostruire i difetti ossei è ancora un metodo ampiamente preferito e

approvato per sostituire il volume di osso perso. Il prelievo di frammenti ossei in blocco così come le particelle ossee raccolte e la tecnica di prelievo richiedono specifiche esigenze chirurgiche e tecniche se si vuole garantire un esito positivo del trattamento^{137, 138}. Considerando che i dispositivi rotanti o oscillanti convenzionali consentono una raccolta facile e veloce dei blocchi d'innesto, il loro utilizzo nella raccolta di frammenti ossei è limitato. Per prelevare una adeguata quantità di osso particolato, i raschietti mostrano una prestazione superiore, ma, con questi strumenti, non è possibile l'osteotomia delle strutture ossee complete. La chirurgia piezoelettrica ha sorpassato questi limiti poiché le punte di taglio progettate su misura consentono un approccio chirurgico individualizzato in base alla situazione. La forma, l'ampiezza e lo spessore delle punte da chirurgia piezoelettrica sono state ottimizzate per le applicazioni intraorali tipiche e comuni utilizzando impostazioni di alimentazione modificate. Per questo motivo, la tecnologia piezoelettrica viene ampiamente utilizzata nella chirurgia dentale di routine^{139, 140}

6. STUDIO CLINICO SPERIMENTALE

6.1 Obiettivo dello studio

Questo studio in vitro si pone l'obiettivo di progettare, allestire e validare uno specifico banco di prova, mettendo a confronto, in un primo momento, la preparazione del sito iniziale implanto-protetico con fresa pilota montata su un manipolo chirurgico convenzionale a diverse velocità di rotazione, a parità di condizioni ambientali.

In un secondo momento, si valuterà la generazione di calore intraosseo determinato dalla preparazione iniziale del sito implanto-protetico mediante tecnica convenzionale rispetto all'utilizzo di appositi inserti sonici montati su un manipolo che sfrutta l'effetto piezoelettrico.

6.2 Materiali e metodi

Lo scopo dello studio è valutare la generazione di calore nei campioni di osso artificiale durante la preparazione del sito implanto-protetico.

Ogni protocollo di preparazione del sito implanto-protetico è stato ripetuto 5 volte creando siti implanto-protetici in campioni di osso artificiale standardizzati e comparabili da 20 libbre per piede cubo (PCF) (*Orthobones 3B Scientific, Amburgo, Germania*), dal momento che non variano in densità come l'osso animale utilizzato in studi precedenti ¹⁴¹ (*Figure 11 e 12*).

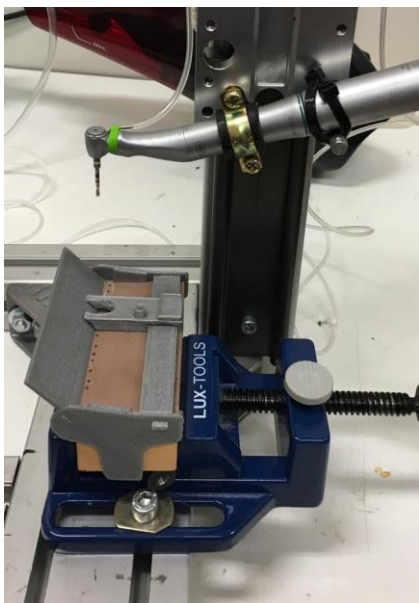


Figura 11 Orthobones 3B; visione laterale

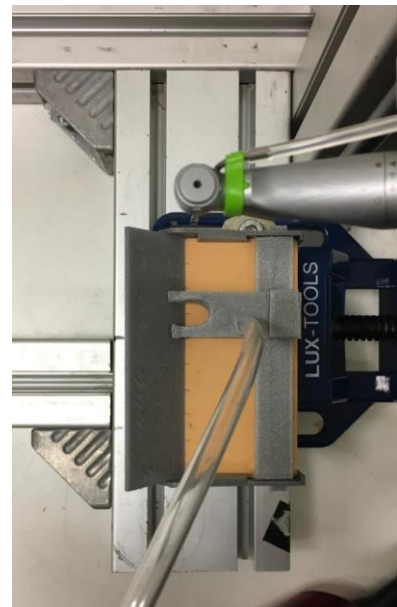


Figura 12 Orthobones 3B; visione occlusale

Tutte le preparazioni dei siti impianto-protetici sono state eseguite, quindi, in blocchi di schiuma poliuretanica partendo dalla temperatura ambiente di circa 25 °C, ed è stato registrato l'aumento di temperatura in °C.

Le misure di temperatura sono state eseguite utilizzando una telecamera a infrarossi, la *FLIR Thermacam s40*, che presenta una sensibilità di meno di 0.1 °C e che crea immagini di 320x240 pixel. La termocamera è stata posizionata a una distanza di 30 cm dal blocco di osso artificiale, che è la distanza più vicina di messa a fuoco della termocamera stessa (*Figure 13 e 14*). Rispetto agli altri studi che utilizzano termocoppie, questo protocollo consente di misurare la generazione di calore sull'intera superficie del letto implantare. Ciò è stato reso possibile grazie al disegno specifico del banco di prova: ogni preparazione è stata disposta in modo tale che, sui blocchi di schiuma poliuretanica, lo spessore della parete rimanente fosse di 2 mm, corrispondente alla regione in cui la termocamera ha misurato la temperatura. Questo design è stato scelto per ridurre il bias che avrebbe potuto influenzare le misurazioni di temperatura.



Figura 13 FLIR Thermacam, a 30 cm dal blocchetto



Figura 14 Visione frontale della termocamera

Tutte le misurazioni sono state eseguite per una procedura di preparazione del sito impianto-protetico singola, a profondità standard di 10 mm. È stata utilizzata una strategia di perforazione convenzionale (*Straumann Standard Pilot Drill 2.2*) che utilizza frese pilota di 2 mm di diametro.

In una seconda fase dello studio, si procederà con l'uso dell'inserto piezoelettrico.

Ogni procedura di preparazione del sito implanto-protetico, inoltre, è stata raffreddata attraverso un sistema di irrigazione refrigerante, con acqua a temperatura ambiente, a cui è stato collegato un aspiratore (*Figure 15 e 16*).



Figura 15 Sistema di irrigazione e aspirazione con schermo protettivo



Figura 16 Sistema di irrigazione

Per il protocollo di perforazione singolo, non è stato applicato nessun carico.

In particolare, il solo peso del manipolo ha determinato la preparazione del letto implantare.

Sono state scelte due velocità di rotazione: 800 giri/min (rpm) e 2000 giri/min (rpm).

La profondità di perforazione è stata regolata a 10 mm e controllata da un arresto di perforazione verticale (*Figura 17*).

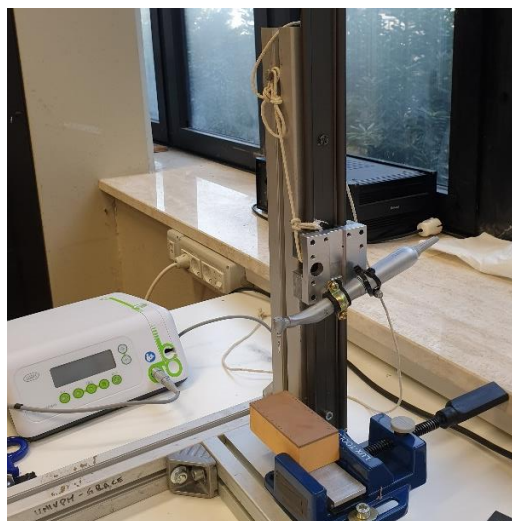


Figura 17 Controllo di perforazione verticale

Il software professionale *PYROSOFT* (*DIAS Infrared GmbH, Dresda, Germania*) è stato utilizzato per registrare l'aumento di temperatura durante ciascuna preparazione del sito impianto-protetico con il sistema di raffreddamento.

Per ogni procedura di perforazione singola è stata determinata la regione di interesse (*ROI*), registrando l'incremento di temperatura raggiunto.

Le temperature mascellari in letteratura sono elencate con valori massimi di 32 °C¹⁴². Con una temperatura di base di 32 °C, un aumento della temperatura di oltre 15 °C supera la soglia per danni morfologici alle ossa a 47 °C¹⁴³. Pertanto, il tempo sopra la temperatura critica (*TOCT*) sarà definito come il tempo durante il quale l'aumento di temperatura ha superato i 15 °C.

Il programma software statistico *R* è stato utilizzato per l'analisi statistica. La statistica descrittiva è stata eseguita con la misura della tendenza centrale (media) e la misura della dispersione (deviazione standard).

Il livello di significatività statistica è stato impostato su $\alpha = 0.05$.

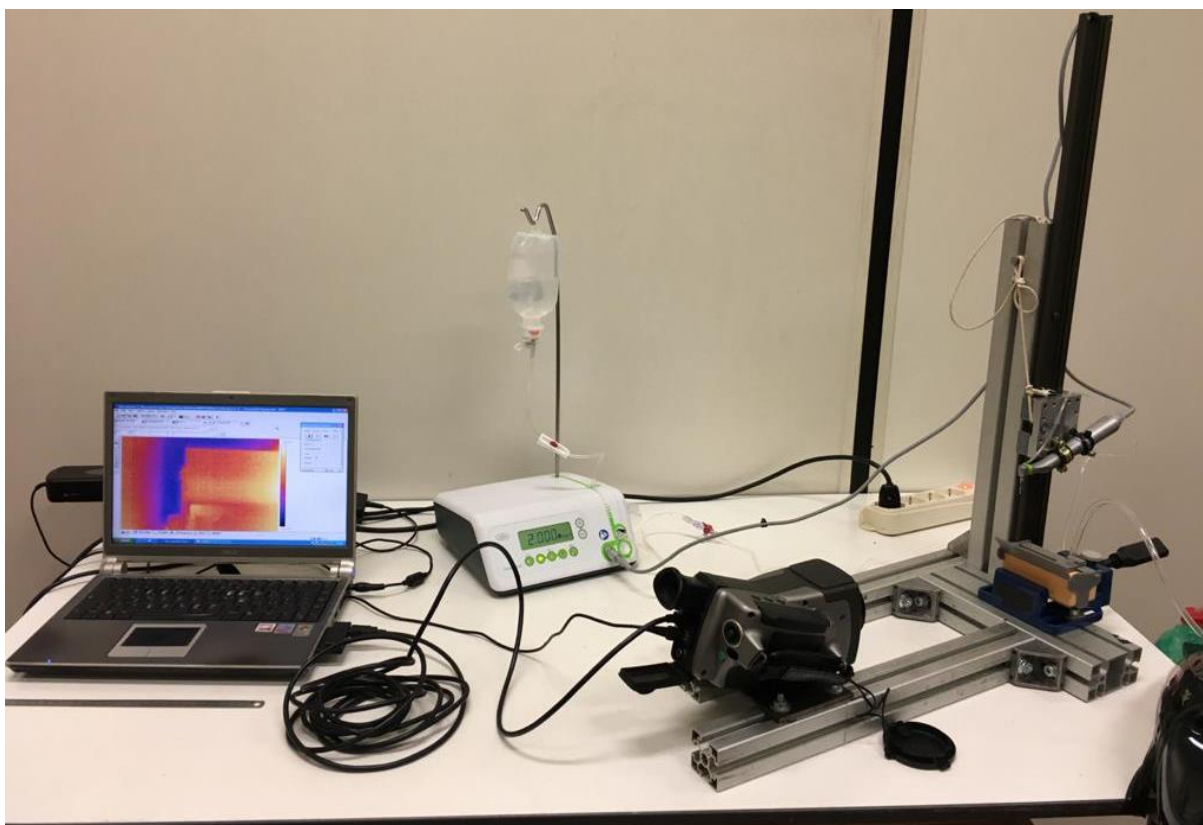


Figura 18 Visione completa del banco di prova

6.3 Risultati

Dopo aver eseguito le 5 prove di perforazione singola a entrambe le velocità di rotazione di 800 rpm e 2000 rpm per 20 secondi, i risultati ottenuti in termini di temperatura rilevata e incrementi di temperatura sono stati riassunti ed elaborati in tabelle e grafici.

	Prova 1	Prova 2	Prova 3	Prova 4	Prova 5
T1	25.70842	25.81618	25.9836	25.70842	25.97165
sd	0.835392	1.036393	0.289415	0.650986	0.195857
T media	26.33297	26.8706	26.24219	26.25318	26.09488
ΔT medio	1.88789	2.390384	0.833122	1.569653	0.512606

Tabella 5 Dati relativi alle prove a 800 rpm

I dati di questa tabella (*Tabella 5*) si riferiscono alle 5 prove di perforazione singola alla velocità di rotazione di 800 rpm.

Come si può osservare dalla tabella e dal grafico sottostante (*Figura 19*), la temperatura di partenza (T1) è sempre stata di circa 25 °C (temperatura ambiente). Ogni prova è stata eseguita per 20 secondi e, in ciascuna prova, si è osservata una temperatura media di circa 26 °C in questo intervallo di tempo, seppur con variazioni non significative (da 26.09 °C a 26.87 °C).

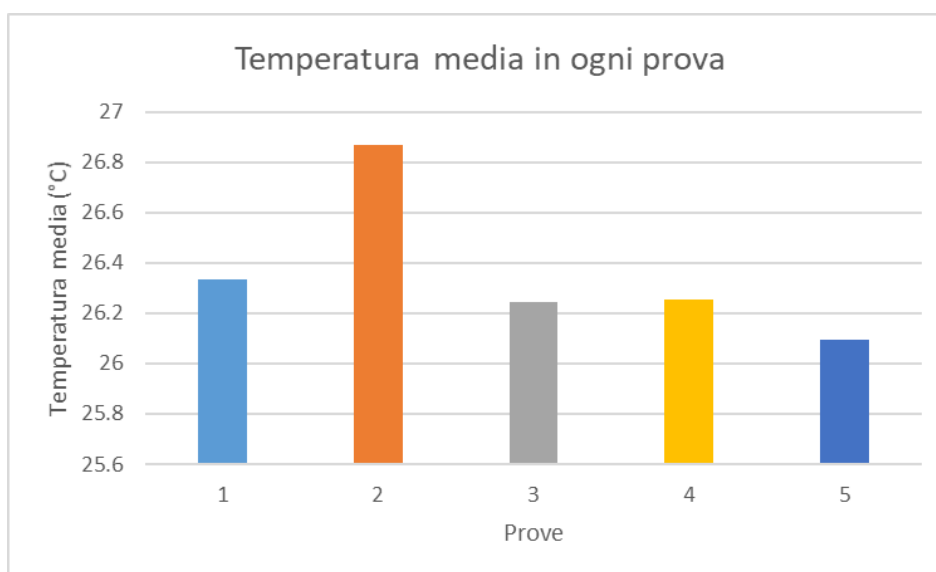


Figura 19 Grafico relativo alla temperatura media in ogni prova a 800 rpm

Il confronto tra gli incrementi di temperatura medi in ogni prova (ΔT) a 800 rpm è meglio visibile nel grafico sottostante (*Figura 20*), dove si può osservare chiaramente come il massimo incremento di temperatura medio (ΔT) registrato sia stato quello della seconda prova (2.39 °C), mentre il minor incremento di temperatura medio si è manifestato nell'ultima prova (0.51 °C).

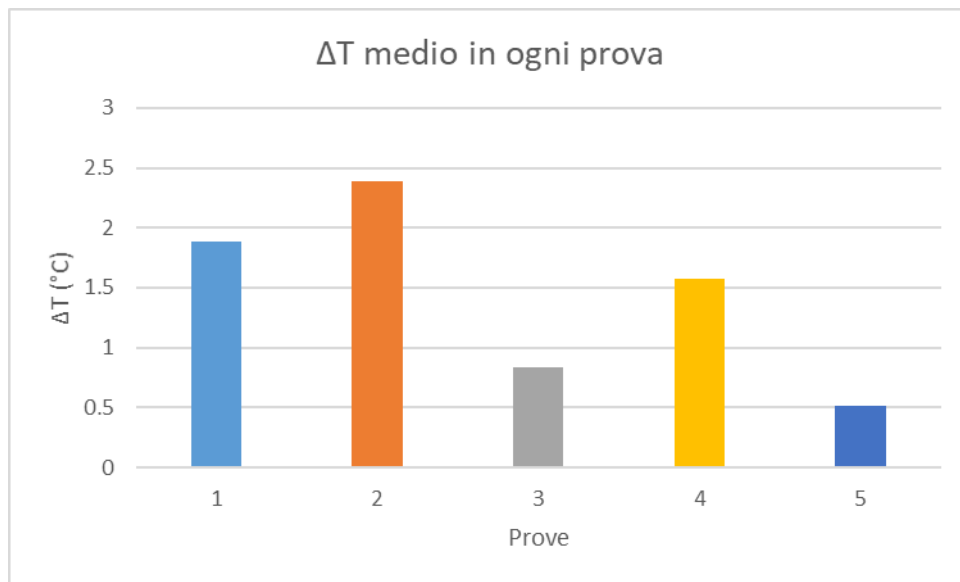


Figura 20 Grafico relativo al ΔT medio in ogni prova a 800 rpm

T media tot	26.35876
sd tot	0.601608
ΔT tot	1.438731

Tabella 6 T media e ΔT medio a 800 rpm

Come si può osservare da questa tabella (*Tabella 6*), però, la temperatura media registrata nelle 5 prove a 800 rpm è stata comunque di circa 26.36 °C, mentre l'incremento medio di temperatura è stato pari a circa 1.44 °C.

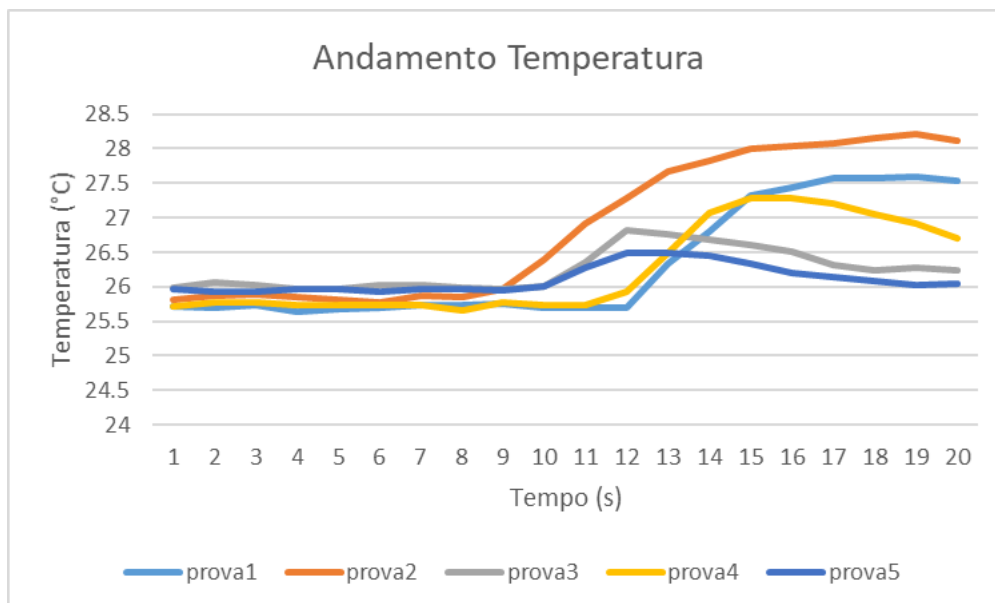


Figura 21 Grafico relativo all'andamento della temperatura in ogni prova a 800 rpm

Questo grafico (Figura 21), invece, mette in evidenza l'andamento della temperatura durante le 5 prove a 800 rpm, mettendo in relazione la temperatura rilevata in ciascuna prova (in °C), sull'asse delle ordinate, con l'intervallo di tempo (in s) di 20 s, sull'asse delle ascisse.

Si può notare che la temperatura iniziale (T_1) si è mantenuta all'incirca costante in tutte le prove per i primi 10 secondi circa, dopo di che si assiste ad un'impennata della temperatura rilevata nei successivi 3 secondi di ogni prova, per poi ritornare ad abbassarsi e a mantenersi all'incirca stabile fino al termine della prova.

Risultano ben visibili anche qui il maggiore e minore incremento di temperatura medi rilevati, corrispondenti rispettivamente alla seconda prova e all'ultima prova.

	Prova 1	Prova 2	Prova 3	Prova 4	Prova 5
T1	24.66098	24.40658	24.73356	24.69728	26.88783
sd	1.029673	2.079554	2.226374	2.294541	1.523664
T media	25.37584	26.54577	26.51441	27.21632	27.97204
ΔT medio	2.676093	4.6393	5.696943	5.319675	4.274055

Tabella 7 Dati relativi alle prove a 2000 rpm

I dati di questa tabella (*Tabella 7*) si riferiscono, invece, alle 5 prove di perforazione singola alla velocità di 2000 rpm. Come si può osservare dalla tabella e dal grafico sottostante (*Figura 22*), la temperatura ambiente di partenza (T1) è stata sempre leggermente più bassa rispetto al baseline per le prove a 800 rpm (circa 24 °C). La temperatura media registrata a questa velocità si è mantenuta in un intervallo che va da 25.38 °C a 27.97 °C.

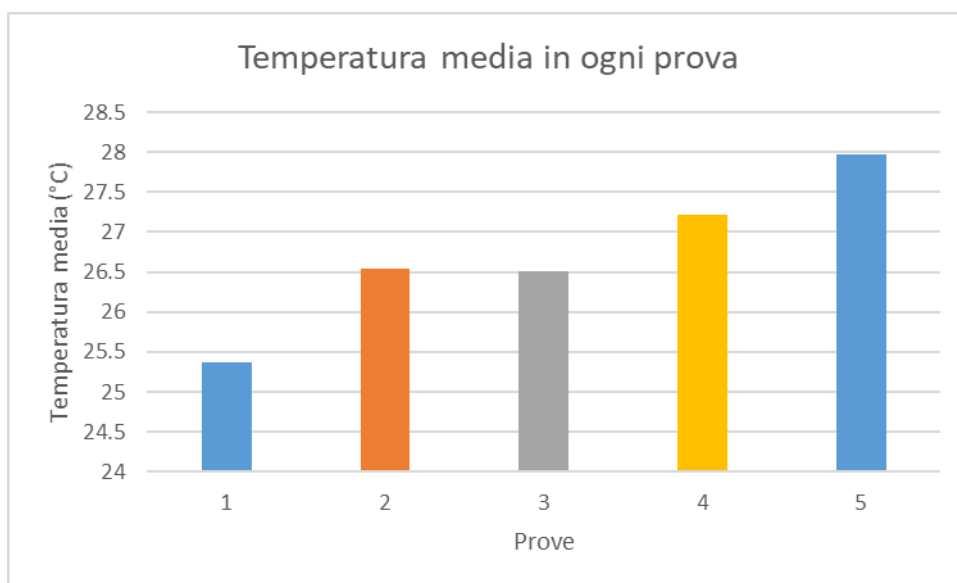


Figura 22 Grafico relativo alla temperatura media in ogni prova a 2000 rpm

Dalla stessa tabella e dal grafico sottostante (*Figura 23*), si può osservare anche il confronto tra gli incrementi di temperatura medi in ogni prova (ΔT) a 2000 rpm: il massimo incremento di temperatura registrato è stato quello della terza prova (5.70 °C), mentre il minor incremento di temperatura si è manifestato nella prima prova (2.68 °C).

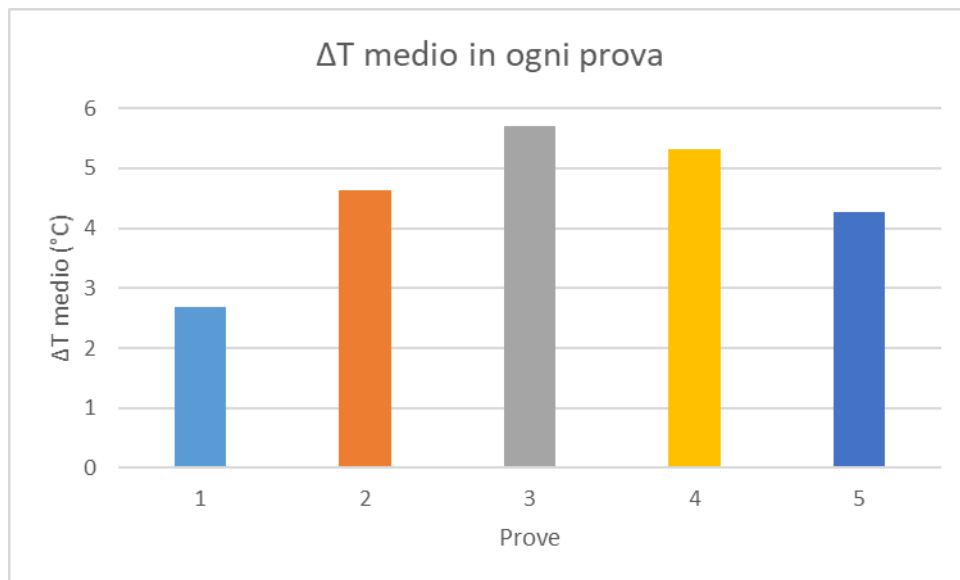


Figura 23 Grafico relativo al ΔT medio in ogni prova a 2000 rpm

T media tot	26.72487
sd tot	1.830761
ΔT tot	4.521213

Tabella 8 T media e ΔT medio a 2000 rpm

Mediamente, comunque, come si può osservare da questa tabella (*Tabella 8*), la temperatura media registrata è stata di 26.72 °C, ma, nonostante ciò, l'incremento medio di temperatura (ΔT) è stato di 4.52 °C.

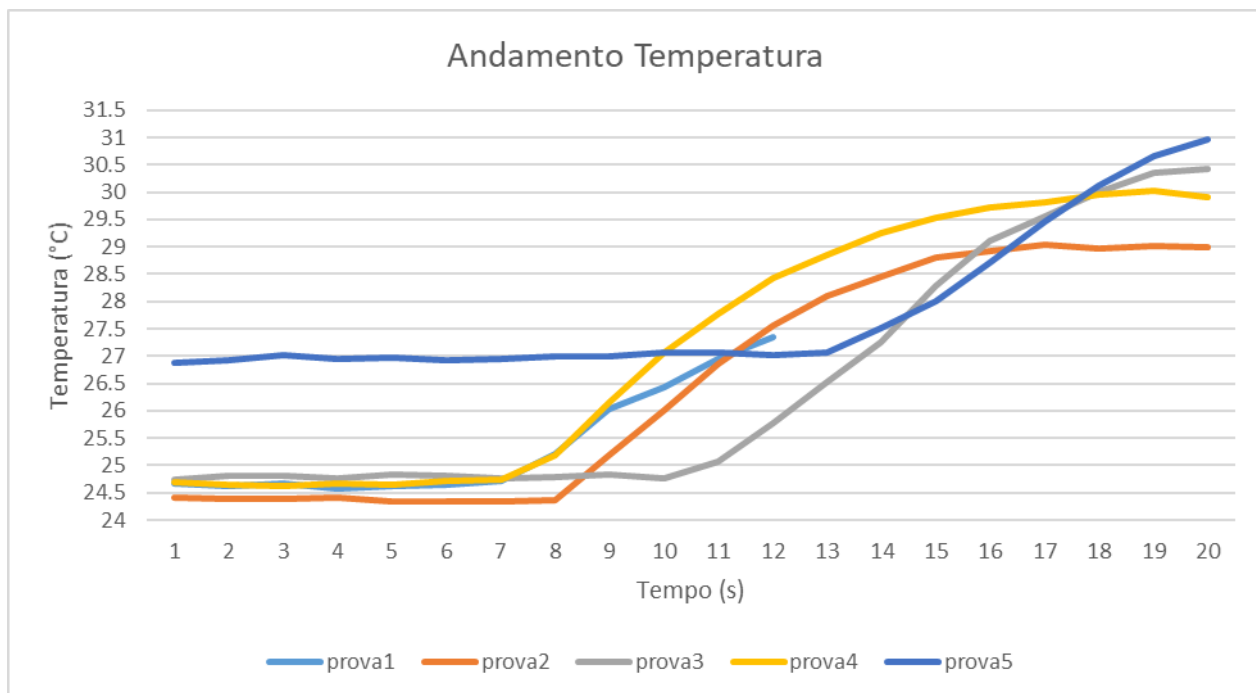


Figura 24 Grafico relativo all'andamento della temperatura in ogni prova a 2000 rpm

In questo grafico (*Figura 24*), invece, viene messa in relazione la temperatura rilevata in ciascuna prova (in °C) a 2000 rpm, sull'asse delle ordinate, con l'intervallo di tempo (in s) di 20 s, sull'asse delle ascisse.

Si può notare che la temperatura iniziale (T_1) si è mantenuta all'incirca costante in tutte le prove per i primi 8 secondi circa, tranne la prova 3 (fino a 10 s) e la prova 5 (fino a 13 s), dopo di che si assiste ad un'impennata della temperatura rilevata nei successivi secondi di ogni prova, raggiungendo valori più elevati rispetto alla velocità di rotazione di 800 rpm.

Risultano ben visibili anche qui il maggiore e minore incremento di temperatura medi rilevati (ΔT), corrispondenti rispettivamente alla terza prova e alla prima prova.

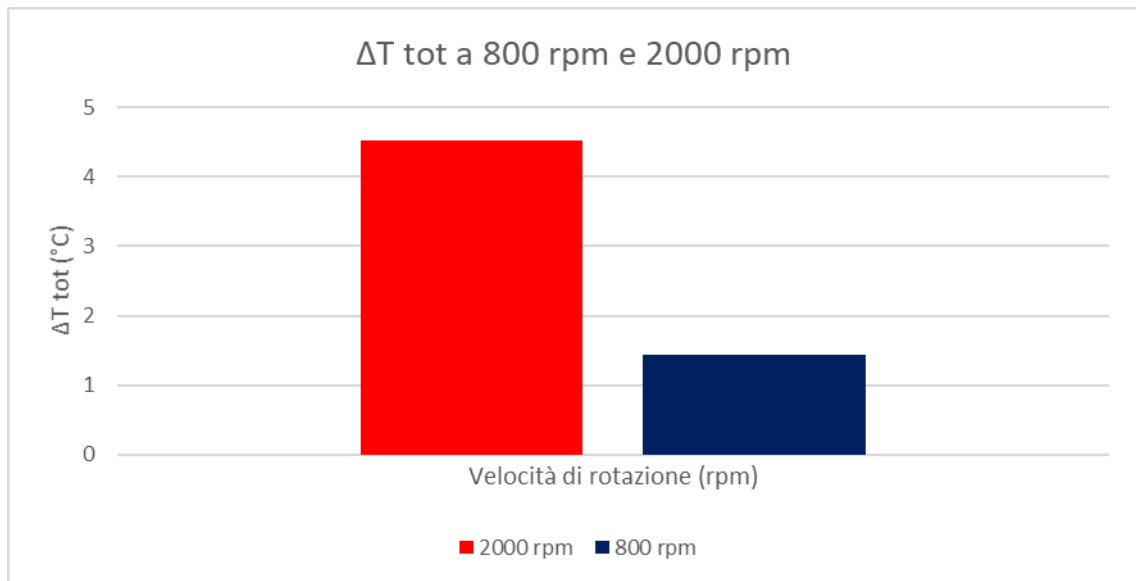


Figura 25 Grafico relativo al confronto tra ΔT tot a 800 rpm e a 2000 rpm

In quest'ultimo grafico (*Figura 25*), infine, sono stati messi a confronto gli incrementi di temperatura totali (ΔT) a 800 rpm e a 2000 rpm, evidenziando come ad una maggiore velocità di rotazione del manipolo chirurgico ci sia stato un maggiore incremento di temperatura.

6.4 Discussione

I risultati emersi da questo studio sono concordi con quanto affermato in letteratura, in particolare risultano importanti due fattori che vanno ad influenzare la quantità di calore generato sull'osso durante le procedure di perforazione: il sistema di irrigazione e la velocità di rotazione del manipolo chirurgico.

Uno dei più importanti parametri che influenzano la generazione di calore durante le procedure di perforazione ossea, infatti, è sicuramente il sistema di irrigazione, come è stato messo in evidenza anche nella review di Pandey del 2013 ¹⁴⁴.

L'effetto dell'uso del refrigerante è stato studiato da molti ricercatori ^{145, 146, 147, 148, 149} che hanno scoperto che il raffreddamento è uno dei fattori più importanti in quanto riduce significativamente la temperatura generata durante la perforazione.

Due metodi di raffreddamento, interno ed esterno, sono spesso impiegati per l'alimentazione del refrigerante durante la perforazione (mostrati in *Figura 26 (a) e (b)* rispettivamente).

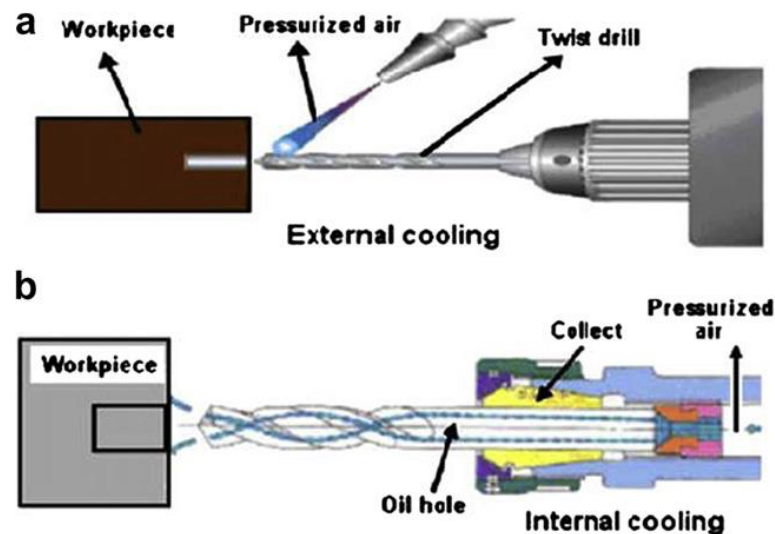


Figura 26 Sistemi di raffreddamento interno (a) ed esterno (b)

I tipi di sistemi di raffreddamento sono ¹⁵⁰:

1. Sistemi di raffreddamento interno:
 - Tipo chiuso.
 - Tipo aperto.
2. Sistemi di raffreddamento esterno

Il raffreddamento interno comporta l'alimentazione del refrigerante alla punta del contrangolo attraverso i tubuli nell'albero del manipolo, mentre il raffreddamento esterno comporta l'alimentazione del refrigerante alla superficie del manipolo chirurgico nel punto di ingresso.

Nel sistema di raffreddamento interno di tipo chiuso il liquido di raffreddamento circola attraverso i tunnel incorporati all'interno del manipolo e di nuovo allo scambiatore di calore centrale. Il raffreddamento è ottenuto dal meccanismo di conduzione del calore dal manipolo al refrigerante che scorre attraverso i tunnel, quindi non si verifica alcun contatto tra il refrigerante e l'osso.

Nel sistema di raffreddamento interno di tipo aperto, il refrigerante fluisce attraverso i tunnel della punta ed esce dall'apertura sulla punta del contrangolo, eliminando così il calore generato durante il processo di perforazione.

Oltre a rimuovere il calore per conduzione, il refrigerante fornisce anche lubrificazione e irrigazione (escluso il sistema di raffreddamento interno ad anello chiuso) ¹⁵⁰.

La lubrificazione riduce l'attrito durante la perforazione e, quindi, viene generato meno calore, mentre l'irrigazione provoca la rimozione di trucioli e detriti.

Lavelle e Wedgwood (1980) ¹⁴⁶ hanno eseguito uno studio in vitro a bassa velocità di rotazione di 350 rpm con una forza di 19 N e hanno dimostrato che l'irrigazione interna riduce la temperatura in modo più efficace rispetto all'irrigazione esterna.

Haider et al. (1993) ¹⁴⁷ hanno eseguito studi istologici su pecore e hanno confrontato gli effetti del raffreddamento esterno e interno. Hanno concluso che l'irrigazione esterna è più efficace in superficie mentre l'irrigazione interna in profondità. L'efficacia dell'irrigazione interna rispetto all'irrigazione esterna, quindi, aumenta all'aumentare della profondità, ma Benington et al. (2002) ¹⁴⁸ nel loro esperimento hanno osservato i cambiamenti termici nei siti implantari con raffreddamento interno ed esterno e non hanno riscontrato differenze apprezzabili nella temperatura generata. Hanno concluso, quindi, che non vi è alcun vantaggio dal costoso sistema di irrigazione interna rispetto all'irrigazione esterna.

Matthews e Hirsch (1972) ¹⁵¹ hanno studiato l'effetto dell'uso del refrigerante durante la perforazione dell'osso corticale umano e hanno scoperto che il raffreddamento è altamente efficace nel limitare i massimi aumenti di temperatura. Hanno dimostrato che maggiore è il tasso di irrigazione più bassa è la temperatura dell'osso sviluppata

durante la perforazione e la temperatura non aumenta mai oltre i 50 ° C per un tasso di irrigazione di 500 ml/min o superiore (mostrato in figura 27).

Kirschner e Meyer (1975) ¹⁵² hanno utilizzato un sistema di raffreddamento interno di tipo aperto per la perforazione e hanno concluso che il raffreddamento interno alimenta il refrigerante sulla punta del trapano e si ottiene un effetto combinato di risciacquo e raffreddamento sull'osso che mantiene la temperatura dell'osso inferiore rispetto alla temperatura generata con raffreddamento esterno o assente.

Kalidindi et al. (2004) ¹⁴⁹ hanno osservato un significativo aumento della temperatura durante la perforazione senza refrigerante. Hanno eseguito vari esperimenti con il raffreddamento esterno per osservarne l'impatto sulla temperatura di perforazione e hanno scoperto che il raffreddamento esterno riduce la temperatura generata durante la perforazione.

Augustin et al (2008) ¹⁴⁵ hanno condotto esperimenti di perforazione su femori di suino per valutare l'influenza di diversi parametri di perforazione sull'aumento della temperatura ossea e hanno concluso che il raffreddamento con acqua a 26 °C è il fattore più importante nel ridurre la temperatura dell'osso durante la perforazione.

Sener et al (2009) ¹⁵³ hanno condotto studi sperimentali in vitro sulla mandibola bovina e hanno osservato che sulla superficie della cavità di perforazione viene generato più calore rispetto al fondo della superficie, pertanto hanno suggerito che l'irrigazione esterna può fornire un raffreddamento sufficiente durante la perforazione. Oltre a ciò, hanno anche esaminato gli effetti dell'irrigazione esterna usando soluzione salina a 25 °C e 10 °C e hanno scoperto che una temperatura inferiore del refrigerante provoca una temperatura più bassa generata durante la perforazione ossea. Risultati simili sono stati ottenuti da Al-Dabag e Sultan (2010) ¹⁵⁴ usando il refrigerante a 5 °C e 25 °C.

Augustin et al. (2012) ¹⁵⁰, inoltre, hanno studiato le prestazioni del sistema di raffreddamento interno durante la perforazione di femori di suino e hanno scoperto che con tutte le combinazioni di parametri, l'uso di un sistema di irrigazione di tipo interno produce temperature ossee molto al di sotto della soglia per l'osteonecrosi termica (47°C) ¹⁴³.

Dalla revisione della letteratura, quindi, emerge che solo pochi ricercatori hanno condotto ricerche in merito al confronto dell'efficacia tra sistema di raffreddamento

interno ed esterno e non vi sono prove su quale sia il migliore da utilizzare durante la preparazione del sito implantare. In ogni caso, Augustin et al. (2008) ¹⁴⁵ indicano il raffreddamento con acqua a 26°C come il fattore più importante nel ridurre la generazione di calore intraosseo.

Dallo studio di Sindel del 2017 ¹⁵⁵, inoltre, non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra l'irrigazione a basso volume (12 ml/min) e ad alto volume (30 ml/min) durante la preparazione del sito dell'impianto, indicando che l'aumento del volume del refrigerante non riduce significativamente la generazione di calore in una configurazione esterna dell'irrigazione.

In considerazione dei risultati del presente studio, gli operatori possono considerare di limitare la quantità di irrigazione a un certo livello durante la preparazione del letto implantare, che potrebbe altrimenti limitare la visibilità del sito chirurgico quando applicato a quantità eccessive. Ulteriori studi che esaminano diverse regioni dei siti di osteotomia con l'aiuto di più termocoppie e gruppi di irrigazione, tuttavia, sono necessari per comprendere meglio l'effetto del volume del refrigerante sulla generazione di calore durante la preparazione del letto implantare.

Riguardo al sistema di irrigazione refrigerante, in particolare, nel nostro studio, è stato utilizzato un sistema di irrigazione esterno, a base di acqua, mantenuta a temperatura ambiente (circa 25 °C). A parità di condizioni ambientali, quindi, è risultato evidente come l'unico vero parametro in grado di influenzare una maggiore o minore generazione di calore intraosseo, con conseguente aumento o diminuzione della temperatura rilevata, sia in realtà la velocità di rotazione del manipolo chirurgico (rpm). Molte ricerche in passato sono state condotte per determinare l'influenza della velocità di perforazione, della forza di perforazione assiale e della velocità di avanzamento sulla temperatura di perforazione ossea. Alcuni hanno dimostrato che la temperatura aumenta con l'aumentare della velocità di perforazione, mentre altri suggeriscono una diminuzione della temperatura con l'aumento della velocità di perforazione. Molti studi sperimentali hanno riportato che l'aumento della velocità di rotazione del manipolo chirurgico comporta una forza di spinta e un torque inferiori nella perforazione ossea ^{156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 144, 163, 164}.

Secondo gli studi sperimentali di Alam et al. (2011) ¹⁵⁸ e Wang et al. (2013) ¹⁶¹, invece, il coefficiente di attrito medio, che è correlato in modo approssimativamente lineare sia

alla forza di spinta che al torque, diminuisce a velocità del contrangolo aumentate. Si osservano, inoltre, tagli più sottili per velocità del manipolo più elevate, che richiedono una deformazione inferiore e una riduzione esponenziale della forza di spinta ^{158, 162, 161}.

Al contrario, a velocità del contrangolo più elevate, la forza di spinta e il torque aumentano più rapidamente all'aumentare della profondità di perforazione ^{165, 166}.

A elevata velocità del manipolo chirurgico, inoltre, aumentano la quantità di trucioli espulsi attraverso le scanalature.

Numerosi studi hanno dimostrato che velocità del contrangolo più elevate comportano una maggiore forza di attrito ^{167, 168, 151, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 145, 176, 177, 178, 162}.

A livello termico, la maggiore velocità del manipolo aumenta in maniera lineare la quantità di energia di attrito generata dalle forze di attrito che agiscono ^{179, 178, 150}.

Molti studi sperimentali e modelli matematici, infine, hanno concordato che la temperatura aumenta con la velocità del manipolo ^{167, 168, 151, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 145, 176, 166, 165, 177, 178, 162, 180, 181}.

La velocità del manipolo può influenzare non solo il livello di temperatura e ma anche la durata dell'esposizione termica. A velocità più elevate, la durata del contatto tra punta elicoidale e l'osso aumenta perché ci sono più rotazioni per unità di tempo, ma il materiale viene rimosso più velocemente a causa del minor tempo complessivo di perforazione. Questo tempo di perforazione ridotto riduce la durata dell'esposizione termica dell'osso. È stato segnalato che sopra una certa velocità del contrangolo, la forza di spinta raggiunge un valore stabile e cessa di diminuire con l'aumentare della velocità del mandrino ^{158, 162}, mentre il torque diminuisce significativamente con l'aumentare della velocità del manipolo fino a 1800 rpm; sopra 1800 rpm, gli effetti sul torque sono trascurabili ¹⁵⁸. L'intervallo di velocità del manipolo scelto può influire dal punto di vista termico. Ad esempio, è stata segnalata una relazione lineare tra la velocità del manipolo e la temperatura, principalmente a velocità inferiori a 10000 rpm ^{167, 168, 151, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 145, 176, 166, 165, 177, 178, 162}, mentre a velocità superiori a 10000 rpm, è stata segnalata una relazione inversa ^{182, 183}. Inoltre, nell'intervallo relativamente basso di 50–500 rpm, Soriano et al. (2012) ¹⁶⁰ hanno riportato una diminuzione della temperatura con la velocità del manipolo. In alcuni casi (ad es. maggiore di 30000 rpm), gli effetti concorrenti di una maggiore generazione di calore

locale e il ridotto trasferimento di calore all'osso possono annullarsi a vicenda, con conseguente generazione di calore che è indipendente dalla velocità di taglio. ¹⁸⁴

Dal nostro studio sperimentale è emersa chiaramente l'influenza della velocità di rotazione del manipolo chirurgico sulla generazione di calore intraosseo con conseguente incremento della temperatura rilevata. Confrontando, infatti, le due velocità di rotazione, 800 rpm e 2000 rpm, si è osservata una differenza di circa 3°C nell'incremento totale di temperatura rilevato durante le 5 prove. È da sottolineare il fatto che siano state stabilite le stesse condizioni ambientali: irrigazione esterna con acqua a 25°C, perforazione massima di 10 mm e tempo di ciascuna prova di 20 secondi (10 secondi di perforazione e 10 secondi di latenza), rendendo ancora più evidente il fatto che in questo studio l'unico parametro che è risultato influente nelle differenze di incremento di temperatura sia stata la diversa velocità del manipolo chirurgico.

6.5 Limiti dello studio

Questo studio sperimentale presenta alcuni limiti: in primis, il limitato numero di prove che non ha permesso di mettere a confronto un numero elevato di dati e di poter riscontrare differenze significative tra una prova e l'altra in termini di temperatura e incrementi medi di temperatura.

Sono state eseguite, inoltre, soltanto perforazioni singole con una fresa pilota, sempre alla stessa profondità massima di 1 cm, per cui non è stato possibile rilevare il calore generato e il conseguente aumento di temperatura in seguito a perforazioni di tipo sequenziale o a profondità maggiori.

Per ogni prova, inoltre, è stata sempre utilizzata la stessa fresa, sia a 800 rpm che a 2000 rpm, quindi l'usura della fresa ha in qualche modo influenzato la generazione di calore intraosseo, tuttavia non è stato possibile mettere in relazione i due eventi.

Ogni prova, infine, è stata eseguita sempre alle stesse condizioni ambientali in termini sia di carico applicato sia di sistema di irrigazione. Non è stato, infatti, applicato alcun carico ed è stato utilizzato sempre lo stesso sistema di irrigazione con acqua a temperatura ambiente, per cui non è stato possibile verificare se possano generarsi variazioni di temperatura in seguito all'applicazione di carichi diversi o all'utilizzo di diversi sistemi o temperature di irrigazione.

7. CONCLUSIONI

Dai risultati di questo studio, si può concludere che sia alla velocità di rotazione di 800 rpm che alla velocità di rotazione di 2000 rpm, a parità di condizioni ambientali, non si è raggiunta una temperatura pericolosa, infatti la temperatura massima raggiunta è stata di 31 °C, ben al di sotto della temperatura di 47 °C, giudicata dalla letteratura a rischio di necrosi ossea, sebbene con una preparazione di 1 minuto.

Nonostante ciò, a 2000 rpm si è osservato un incremento di temperatura maggiore rispetto a 800 rpm, il che supporta gli studi fatti in precedenza, confermando che l'aumento di temperatura è correlato con la velocità di rotazione della fresa.

Utilizzando un sistema di irrigazione esterno con acqua a temperatura ambiente (circa 25 °C), infatti, a 2000 rpm l'incremento massimo di temperatura è stato mediamente di 4.52 °C rispetto al baseline, mentre a 800 rpm l'aumento è stato di 1.44°C.

Ricordiamo, tuttavia, che la relazione tra il calore generato e l'osteotomia di perforazione dell'impianto è di natura multifattoriale, per cui, oltre alla velocità di rotazione sono importanti anche il tempo di perforazione e il sistema di irrigazione utilizzato, in particolare la temperatura del liquido refrigerante, che nel nostro studio sono stati standardizzati.

Con tutti i limiti di questo studio e la necessità di ulteriori lavori a confronto, si possono, quindi, considerare efficaci i metodi di fresaggio finora testati e non a rischio di provocare surriscaldamento osseo che può portare a necrosi.

Con ulteriori prove, inoltre, si cercherà di mettere a confronto i vari sistemi di perforazione ossea utilizzati, tra cui quello piezoelettrico.

8. Bibliografia

1. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone Biology. Part II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *J Bone Joint Surg*, 1995; 77-A(8):1276-89.
2. Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurg Focus*, 2001; 10(4):7-10.
3. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone Biology. Part I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *J Bone Joint Surg*, 1995; 77-A(8):1256-75.
4. Parfitt AM. The cellular basis of bone turnover and bone loss: a rebuttal of the osteocytic resorption – bone flow theory. *Clin Orthop Relat Res*, 1977; 127:236-47.
5. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Science*, 2007; 1116:281-290.
6. Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone*, 1992. 13 Suppl 1:S3-6.
7. Vaananen HK. & Laitala-Leinonen T. Osteoclast lineage and function. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2008; 473:132-138.
8. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 2005; 353:164-171.
9. Parfitt AM. Bone remodeling, normal and abnormal: A biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment. *Canadian Journal of Oncology*, 1995; 5 Suppl 1:1-10.
10. Parfitt AM. Life history of osteocytes: Relationship to bone age, bone remodeling, and bone fragility. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 2002; 2:499-500.
11. Hadjidakis DJ & Androulakis II. Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Science*, 2006; 1092:385-396.

12. Schepetkin I. Osteoclastic bone resorption: Normal and pathological. *Annals of the New York Academy of Science*, 1997; 832:170-193.
13. Burr DB, Martin RB, Schaffler MB & Radin EL. Bone remodeling in response to in vivo fatigue microdamage. *Journal of Biomechanics*, 1985; 18:189-200.
14. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *Journal of Dental Research*, 2006; 85:596-607.
15. Bonewald LF. Osteocytes: A proposed multifunctional bone cell. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 2002; 2:239-241.
16. Harkness LS & Bonny AE. Calcium and vitamin status in the adolescent: Key roles for bone, body weight, glucose tolerance, and estrogen biosynthesis. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2005; 1:305-311.
17. Sims NA & Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Seminars in Cell Developmental Biology*, 2008; 19:444-451.
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007; 357:266-281.
19. McCauley LK & Nohutcu RM. Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: Principles and implications for diagnosis and therapy. *Journal of Periodontology*, 2002; 73:1377-1391.
20. Lips P, Hosking D, Lippuner K et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: An international epidemiological investigation. *Journal of Internal Medicine*, 2006; 260:245-254.
21. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 2002; 359:1929-1936.
22. Stark Z & Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2009; 4: 5.

23. Russell LA. Osteoporosis and osteomalacia. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 2010; 36:665-680.
24. Steinberg ME. Osteonecrosis of the hip: Summary and conclusions. *Seminars in Arthroplasty*, 1991; 2:241-249.
25. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008; 66:1320-1321; author reply 1321-1322.
26. Vescovi P & Nammour S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatology*, 2011; 59:181-203, 204-113.
27. Calhoun, J.H. & Manning, M.M. (2005). Adult osteomyelitis. *Infectious Diseases Clinics of North America* 19:765-786.
28. Conterno LO & da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009; 3:CD004439.
29. Michou L & Brown JP. Genetics of bone diseases: Paget's disease, fibrous dysplasia, osteopetrosis, and osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine*, 2011; 78:252-258.
30. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM & Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011; 7:540-557.
31. Unnanuntana A, Rebolledo BJ, Khair MM, DiCarlo EF & Lane JM. Diseases affecting bone quality: Beyond osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2011; 469:2194-2206.
32. Noor M & Shoback D. Paget's disease of bone: Diagnosis and treatment update. *Current Rheumatology Reports*, 2000; 2:67-73.
33. Ulm C, Kneissel M, Schedle A, Solar P, Matejka M, Schneider B, Donath K. Characteristic features of trabecular bone in edentulous maxillae. *Clin Oral Implants Res*, 1999; 10(6):459-67.

34. Ulm C, Tepper G, Blahout R, Rausch-Fan X, Hienz S, Matejka M. Characteristic features of trabecular bone in edentulous mandibles. *Clin Oral Implants Res*, 2009; 20(6):594-600.
35. Tillman B, Härle F, Schleicher A. Biomechanik des Unterkiefers. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 1983; 38:285-93.
36. Lekholm U, Zarb GA. Patient selection and preparation. In: Brånemark P-I, Zarb GA, Alberktsson T. Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry. Ed. Quintessenca, Chicago, IL, USA, 1985; pp. 199-210.
37. Misch CE. Classification and treatment options of the completely edentulous arch in implant dentistry. *Dent Today*, 1990; 9(8):28-30.
38. Trisi P, Rao W. Bone classification: clinical-histomorphometric comparison. *Clin Oral Implants Res*, 1999; 10(1):1-7.
39. Misch CE. Density of bone: Effect on surgical approach, and healing. In *Contemporary Implant Dentistry Edited by: Misch CE. St. Louis: Mosby-Year Book*, 1999; pp. 371-384.
40. Norton MR, Gamble C. Bone classification: an objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clin Oral Implants Res*, 2001; 1279-84.
41. Lindhe J & Lang NP. Parodontologia clinica e implantologia orale. *Edi-Ermes*, Firenze, 2016; pp. 50-67.
42. SICOI (Società Italiana di Chirurgia Orale ed Implantologia), Coordinamento Scientifico Barone A & Bianchi AE. Manuale di Chirurgia Orale. Ed. *Edra Masson*, Milano, 2011; pp. 60-87.
43. Ross MH & Pawlina W. Istologia – testo e atlante – con elementi di Biologia cellulare e molecolare. *Casa Editrice Ambrosiana*, Milano, 2010; pp. 202-237.
44. Walker. Corso di Fisica. Vo. 2, Ed. *Linx*, Milano, 2010; pp. 482-505.

45. Brånemark P-I, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*, 1977; 16:1-132.
46. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1986; 1:11-25.
47. Smith DE & Zarb GA. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent*, 1989; 62(5):567-72.
48. Chiapasco M. Manuale illustrato di chirurgia orale. Ed. Edra Masson, Milano, 2013.
49. Hämmerle CHF, Chen ST, Wilson TG. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding the placement of implants in extraction sockets. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2004; 19 (Suppl):26-28.
50. Schwartz Z, Boyan BD. Underlying mechanisms at the bone-biomaterial interface. *J Cell Biochem*, 1994; 56:340-7.
51. Kieswetter K, Schwartz Z, Dean DD, Boyan BD. The role of implant surface characteristics in the healing of bone. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1996; 7:329-45.
52. Kasemo B, Gold J. Implant surfaces and interface processes. *Adv Dent Res*, 1999; 13(1):8-20.
53. Chang P-C, Lang NP, Giannobile WV. Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants. *Clin Oral Impl Res*, 2010; 21(1):1-12.
54. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR: Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1998; 85(6):638-46.
55. Anitua EA: Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1999; 14(4):529-35.

56. Anitua EA: Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. *J Oral Implantol*, 2006; 32(2):72-6.
57. McGuire MK, Kao RT, Nevins M, Lynch SE. rhPDGF-BB promotes healing of periodontal defects: 24-month clinical and radiographic observations. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2006; 26(3):223-31.
58. Sarment DP, Cooke JW, Miller SE, Jin Q, McGuire MK, Kao RT, McClain PK, McAllister BS, Lynch SE, Giannobile WV. Effect of rhPDGF-BB on bone turnover during periodontal repair. *J Clin Periodontol*, 2006; 33:135-40.
59. Simion M, Rocchietta I, Kim D, Nevins M, Fiorellini J. Vertical ridge augmentation by means of deproteinized bovine bone block and recombinant human platelet-derived growth factor-BB: a histologic study in a dog model. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2006; 26(5):415-23.
60. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, Schupbach P, Friedland B, Camelo JM, Kim DM. Minimally invasive alveolar ridge augmentation procedure (tunneling technique) using rhPDGF-BB in combination with three matrices: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2009; 29(4):371-83.
61. Nevins ML, Camelo M, Schupbach P, Kim DM, Camelo JM. Nevins M. Human histologic evaluation of mineralized collagen bone substitute and recombinant platelet-derived growth factor-BB to create bone for implant placement in extraction socket defects at 4 and 6 months: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2009; 29(2):129-39.
62. Nevins M, Garber D, Hanratty JJ, McAllister BS, Nevins ML, Salama M, Schupbach P, Wallace S, Bernstein SM, Kim DM. Human histologic evaluation of anorganic bovine bone mineral combined with recombinant human platelet-derived growth factor BB in maxillary sinus augmentation: case series study. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2009; 29(6):583-91.
63. Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? *Int J Oral Maxillofacial Implants*, 2003; 18(1):93-103.

64. Jung RE, Thoma DS, Hammerle CH. Assessment of the potential of growth factors for localize alveolar ridge augmentation: a systematic review. *J Clin Periodontol*, 2008; 35(8 Suppl):255-81.
65. Tonetti MS, Hämmerle CH: European Workshop on Periodontology Group C. Advances in bone augmentation to enable dental implant placement: Consensus report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, 2008; 35(8 Suppl):168-72.
66. Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 2008; 35 (Suppl.):117-35.
67. Arora NS, Ramanayake T, Ren Y-F, Romanos GE. Platelet-rich plasma: a literature review. *Implant Dent*, 2009; 18(4):303-10.
68. Intini G. The use of platelet-rich plasma in bone reconstruction therapy. *Biomaterials*, 2009; 30:4956-66.
69. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal A, Solà I, Bolibar I, Expósito JA, Rodriguez L, García J. Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review. *Transfusion*, 2009; 49(1):44-56.
70. Davies JE, Hosseini MM. Histodynamics of endosseous wound healing. In: Davies JE, Bone Engineering. *Em Square Inc, Toronto*, 2000; pp. 1-14.
71. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont*, 1998; 11:391-401.
72. Osborn JF, Newesely H. Dynamic aspects of the implant-bone interface. In: Heimke G. Dental Implants: materials and systems. *Carl Hanser Verlag, Munich*, 1980; pp. 111-123.
73. Fazzalari NL. Bone fracture and bone fracture repair. *Osteoporos International*, 2011; 22:2003-2006.

74. Flemming TF, Petersilka GJ, Mehl A, Hickel R, Klaiber B. The effect of working parameters on root substance removal using a piezoelectric ultrasonic scaler in vitro. *Journal of Clinical Periodontology*, 1998; 25:158-163.
75. Lea SC, Landini G, Walmsley AD. Ultrasonic scaler tip performance under various load conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 2003; 30:876-881.
76. Walmsley AD, Laird WR, Lumley PJ. Ultrasound in dentistry. Part 2- Periodontology and endodontics. *Journal of Dentistry*, 1992; 20:11-17.
77. Zinner DD. Recent ultrasonic dental studies, including periodontia, without the use of an abrasive. *Journal of Dental Research*, 1995; 34:748-749.
78. Catuna MC. Sonic energy: A possible dental application. Preliminary report of an ultrasonic cutting method. *Annals of Dentistry*, 1953; 12:100-101.
79. Johnson WN & Wilson JR. The application of ultrasonic dental units to scaling procedures. *Journal of Periodontology*, 1957; 28:264-271.
80. Walmsley AD, Walsh TF, Laird WR, Williams AR. Effects of cavitation activity on the root surface of teeth during ultrasonic scaling. *Journal of Clinical Periodontology*, 1990; 17:306-312.
81. Mazorow HB. Bone repair after experimental produced defects. *Journal of Oral Surgery*, 1960; 18:107-115.
82. McFall TA, Yamane GM, Burnett W. Comparison of the cutting effect on bone of an ultrasonic cutting device and rotary burs. *Journal of Oral Surgery, Anesthesia and Hospital Dental Service*, 1961; 19:200-209.
83. Horton JE, Tarpley TM Jr, Wood LD. The healing of surgical defects in alveolar bone produced with ultrasonic instrumentation, chisel, and rotary bur. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1975; 39:536-546.
84. Horton JE, Tarpley TM Jr, Jacoway JR. Clinical applications of ultrasonic instrumentation in the surgical removal of bone. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1981; 51:236-242.

85. Torella F, Pitarch J, Cabanes G. Ultrasonic osteotomy for the surgical approach of the maxillary sinus: a technical note. *Int J Oral Maxillofac Impl*, 1998; 13:697-700.
86. Vercellotti T, Crovace A, Palermo A, Molfetta L. The piezoelectric osteotomy in orthopedics: Clinical and histological evaluations (Pilot study in animals). *Mediterranean Journal of Surgical Medicine*, 2001; 9:89-96.
87. Vercellotti T. Piezoelectric surgery in implantology: a case report-a new piezoelectric ridge expansion technique. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 2000; 20:358-365.
88. Hoigne DJ, Stübinger S, Von Kaenel O et al. Piezoelectric osteotomy in hand surgery: first experiences with a new technique. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2006; 7:36.
89. Stübinger S, Kuttenger J, Filippi A, Sader R, Zeilhofer HF. Intraoral piezosurgery: preliminary. a new technique. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2005; 63:1283-1287.
90. Bains VK, Mohan R, Bains R. Application of ultrasound in periodontics: Part I. *Journal of the Indian Society of Periodontology*, 2008; 12:29-33.
91. Labanca M, Azzola F, Vinci R, Rodella LF. Piezoelectric surgery: twenty years of use. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008; 46:265-269.
92. Dyson M. Non-Thermal cellular effect of ultrasound. *Br J Cancer*, 1982; 45:165-71.
93. Chiriac G, Herten M, Becker J. Autogenous bone chips: influence of a new piezoelectric device on chips morphology, cell viability and differentiation. *J Clin Periodontol*, 2005; 32:994-99.
94. Blus C, Szmucler-Moncler S, Rispoli L, Savoldi E. Infected tooth or root extraction and immediate implant placement with Ultra-Sonic Bone Surgery (USBS). *Clin oral Implant Res*, 2008; 19:15-16.

95. Sivoilella S, Berengo M, Scarin M, Mella F, Martinelli F. Autogenous particulate bone collected with a piezoelectric surgical device and bone trap: a microbiological and histomorphometric study. *Arch Oral Biol*, 2006; 51:883-91.
96. Sivoilella S. Retrieval of blade implants with piezosurgery. *Minerva Stomatol*, 2007; 56:207-14.
97. Pappalardo S, Carlino V, Distefano S, Cantalupo Milazzo D, Tantieri I. Tecnologia piezoelettrica e sequele postoperatorie. *Dental Clinics*, 2008; 4:19-25.
98. Pasi M, Vinci R, Di Stefano D, Gherlone E. La chirurgia orale piezoelettrica. *Italian Oral Surgery*, 2008; 5:7-18.
99. Khambay BS & Walmsley AD. Investigations into the use of an ultrasonic chisel to cut bone. Part 2: Cutting ability. *Journal of Dentistry*, 2000; 28:39-44.
100. Robiony M, Polini F, Costa F, Vercellotti T, Politi M. Piezoelectric bone cutting in multipiece maxillary osteotomies. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2004; 62:759-761.
101. Degerliyurt K, Akar V, Denizci S, Yucel E. Bone lid technique with piezosurgery to preserve inferior alveolar nerve. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 2009; 108:1-5.
102. Metzger MC, Bormann KH, Schoen R, Gellrich NC, Schmelzeisen R. Inferior alveolar nerve transposition--an in vitro comparison between piezosurgery and conventional bur use. *Journal of Oral Implantology*, 2006; 32:19-25.
103. Bovi M. Mobilization of the inferior alveolar nerve with simultaneous implant insertion: a new technique. Case report. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 2005; 25:375-383.
104. Salami A, Dellepiane M, Mora R. A novel approach to facial nerve decompression: use of Piezosurgery. *Acta Otolaryngologica*, 2008; 128:530-533.

105. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Branemark PI, Jemt T. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 1990; 5:347-359.
106. Blanes RJ, Bernard JP, Blanes ZM, Belser UC. A 10-year prospective study of ITI dental implants placed in the posterior region. I: Clinical and radiographic results. *Clinical Oral Implants Research*, 2007; 18:699-706.
107. Happe A. Use of piezoelectric surgical device to harvest bone grafts from the mandibular ramus: report of 40 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2007; 27:241-249.
108. Dong-Seok S, Mi-Ra A, Won-Hyuk L, Duk-Sung Y, So-Young L. Piezoelectric osteotomy for intraoral harvesting of bone blocks. *J Periodontics Restorative Dent*, 2007; 27:127-131.
109. Blus C, Szmukler-Moncler S. Split Crest and immediate implant placement with ultrasonic bone surgery: a 3-year life table analysis with 230 treated cases. *Clin Oral Implant Res*, 2006; 17:700-707.
110. Amato F, Mirabella AD, Borlizzi D. Rapid orthodontic treatment after the ridge-splitting technique—a combined surgical-orthodontic approach for implant site development: case report. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 2012; 32:395-402.
111. Simion M, Baldoni M, Zaffe D. Jawbone enlargement using immediate implant placement associated with a split-crest technique and guided tissue regeneration. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 1992; 12:462-473.
112. Scipioni A, Brusci GB, Calesini G, Bruschi E, De Martino C. Bone regeneration in the edentulous ridge expansion technique: histologic and ultrastructural study of 20 clinical cases. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 1999; 19:269-277.

113. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *Journal of Clinical Periodontology*, 2008; 35:216-240.
114. Vercellotti T, De Paoli S, Nevins M. The piezoelectric bony window osteotomy and sinus membrane elevation: introduction of a new technique for simplification of the sinus augmentation procedure. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 2001; 21:561-567.
115. Vercellotti T & Podesta A. Orthodontic microsurgery: a new surgically guided technique for dental movement. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 2007; 27:325-331.
116. Barone A, Santini S, Marconcini S, Giacomelli L, Gherlone E, Covani U. Osteotomy and membrane elevation during the maxillary sinus augmentation procedure. A comparative study: piezoelectric device vs conventional rotative instruments. *Clin Oral Implants Res*, 2008; 19(5):511-15.
117. Rickert D, Vissink A, Slater JJ, Meijer HJ, Raghoobar GM. Comparison between conventional and piezoelectric surgical tools for maxillary sinus floor elevation. A randomized controlled clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 2013; 15:297-302.
118. Stacchi C, Vercellotti T, Toschetti A et al. Intraoperative complications during sinus floor elevation using two different ultrasonic approaches: a two-center, randomized, clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* [Epub ahead of print], 2013.
119. Wallace SS, Mazor Z, Froum SJ, Cho SC, Tarnow DP. Schneiderian membrane perforation rate during sinus elevation using piezosurgery: clinical results of 100 consecutive cases. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 2007; 27:413-419.
120. Cortes AR, Cortes DN, Arita ES. Effectiveness of piezoelectric surgery in preparing the lateral window for maxillary sinus augmentation in patients with sinus anatomical variations: a case series. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 2012; 27:1211-1215.

121. Wallace SS, Tarnow DP, Froum SJ et al. Maxillary sinus elevation by lateral window approach: evolution of technology and technique. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 2012; 12:161-171.
122. Vercellotti T, Stacchi C, Russo C et al. Ultrasonic implant site preparation using Piezosurgery: a multicentre case series study analyzing 3579 implants with a 1-3-year follow-up. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 2014; 34:11-18.
123. Peivandi A, Bugnet R, Debize E, Gleizal A, Dohan DM. Piezoelectric osteotomy: applications in periodontal and implant surgery. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2007; 108:431-40.
124. Stacchi C, Costantinides F, Biasotto M, Di Learda R. Relocation of a malposition maxillary implant with piezoelectric osteotomies: a case report. *Int J Periodont Restorative Dent*, 2008; 28:489-495.
125. Preti G, Martinasso G, Peirone B et al. Cytokines and growth factors involved in the osseointegration of oral titanium implants positioned using piezoelectric bone surgery versus a drill technique: a pilot study in minipigs. *Journal of Periodontology*, 2007; 78:716-722.
126. Stübinger S, Biermeier K, Bächli B et al. Comparison of Er:YAG laser, piezoelectric, and drill osteotomy for dental implant site preparation: a biomechanical and histological analysis in sheep. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2010; 42:652-661.
127. Robiony M, Polini F, Costa F, Zerman N, Politi M. Ultrasound bone cutting for surgical assisted rapid expansion under local anesthesia. Preliminary results. *Minerva Stomatol*, 2007; 56:359-68.
128. Su YC. Development and clinical application of ultrasonic osteotomy in dentistry. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2007; 16:1-7.
129. Vercellotti T, Nevins ML, Kim DM et al. Osseous response following resective therapy with piezosurgery. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 2005; 25:543-549.

130. Claire S, Lea SC, Walmsley AD. Characterisation of bone following ultrasonic cutting. *Clinical Oral Investigations*, 2013; 17:905-912.
131. Romeo U, Del Vecchio A, Palaia G et al. Bone damage induced by different cutting instruments--an in vitro study. *Brazilian Dental Journal*, 2009; 20:162-168.
132. von See C, Rücker M, Kampmann A et al. Comparison of different harvesting methods from the flat and long bones of rats. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2010; 48:607-612.
133. Heinemann F, Hasan I, Kunert-Keil C et al. Experimental and histological investigations of the bone using two different oscillating osteotomy techniques compared with conventional rotary osteotomy. *Annals of Anatomy*, 2012; 194:165-170.
134. Ma L, Stübinger S, Xi L, Schneider U, Lang NP. Healing of osteotomy sites applying either piezosurgery two conventional saw blades: A pilot study in rabbits. *International Orthopedics*, 2013; 37:1597-1603.
135. Stübinger S, Nuss K, Pongratz M et al. Comparison of Er:YAG laser and piezoelectric osteotomy: An animal study in sheep. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2010; 42:743-751.
136. Salami A, Mora R, Mora F et al. Learning curve for piezosurgery in well-trained otological Surgeons. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2010; 142:120-125.
137. Berengo M, Bacci C, Sartori M et al. Histomorphometric evaluation of bone grafts harvested by different methods. *Minerva Stomatologica*, 2006; 55:189-198.
138. Bacci C, Lucchiari N, Valente M et al. Intra-oral bone harvesting: two methods compared using histological and histomorphometric assessments. *Clinical Oral Implants Research*, 2010; 22:600-605.
139. Lindhe J & Lang NP. Parodontologia clinica e implantologia orale. *Edi-Ermes*, Firenze, 2016; pp. 1091-1101.

140. Cazzaniga A & Di Stefano D. La chirurgia orale a ultrasuoni. *Dental Clinics*, 2010; 2:9-24.
141. Markovic A, Lazić Z, Mišić T, Šćepanović M, Todorović A, Thakare K, Glišić M. Effect of surgical drill guide and irrigants temperature on thermal bone changes during drilling implant sites – Thermographic analysis on bovine ribs. *Vojnosanitetski Pregled*, 2016; 73:744-750.
142. Markovic A, Mišić T, Mančić D, Jovanović I, Šćepanović M, Jezdić Z. Real-time thermographic analysis of low-density bone during implant placement: A randomized parallel-group clinical study comparing lateral condensation with bone drilling surgical technique. *Clinical Oral Implants Research*, 2014; 25:910-918.
143. Eriksson AR & Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: A vital-microscopic study in the rabbit. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 1983; 50:101-107.
144. Pandey RK & Panda SS. Drilling of bone: a comprehensive review. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 2013; 4(1):15-30.
145. Augustin G, Davila S, Mihoci K, Udiljak T, Vedrina DS, Antabak A. Thermal osteonecrosis and bone drilling parameters revisited. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2008;128:71-77.
146. Lavelle C & Wedgwood D. Effect of internal irrigation on frictional heat generated from bone drilling. *J Oral Surg*, 1980; 38:499-503.
147. Haider R, Watzek G, Plenk H. Effect of drill cooling and bone structure on IMZ implant fixation. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1993; 8:83-91.
148. Benington IC, Biagioni PA, Briggs J, Shearidan S, Lamey PJ. Thermal changes observed at implant sites during internal and external irrigation. *Clin Oral Implants Res*, 2002; 13(3):293-297.
149. Kalidindi V. Optimization of drill design and coolant systems during dental implant surgery. *MS thesis, University of Kentucky*, 2004.

150. Augustin G, Davila S, Udiljak T, Staroveski T, Brezak D, Babic S. Temperature changes during cortical bone drilling with a newly designed step drill and internally cooled drill. *Int Orthop*, 2012.
151. Matthews LS & Hirsch C. Temperatures measured in human cortical bone when drilling. *J Bone Joint Surg Am*, 1972; 54:297-308.
152. Kirschner H & Meyer W. Entwicklung einer innenkuhlung fur chirurgische bohrer. *Dtsch Zahnztl Zeitschrift*, 1975; 30:436-438.
153. Sener BC, Dergin G, Gursoy B, Kelesoglu E, Slih I. Effects of irrigation temperature on heat control in vitro at different drilling depths. *Clin Oral Implants Res*, 2009; 20:294-298.
154. Al-Dabag AN & Sultan Ahmed A. Effect of cooling an irrigation solution during preparation of implant site on heat generation using Elite system for implant (Experimental Study). *Al-Rafidain Dent J*, 2010; 10(2):260-264.
155. Sindel A, Dereci Ö, Hatipoğlu M, Altay MA, Özalp Ö, Öztürk A. The effects of irrigation volume to the heat generation during implant surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2017; 22(4):506-11.
156. Jacobs C, Berry J, Pope M, Hoaglund F. A study of the bone machining process – drilling. *J. Biomech*, 1976; 9(5):343-349.
157. Ong FR, Bouazza-Marouf K. Drilling of bone: a robust automatic method for the detection of drill bit break-through. *Proc Inst Mech Eng H*, 1998; 212(3):209-221.
158. Alam K, Mitrofanov A, Silberschmidt VV. Experimental investigations of forces and torque in conventional and ultrasonically-assisted drilling of cortical bone. *Med Eng Phys*, 2011; 33(2):234-239.
159. Basiaga M, Paszenda Z, Szewczenko J, Kaczmarek M. Influence of surgical drills wear on thermal process generated in bones. *Acta Bioeng Biomech*, 2013; 15(4):19-23.

160. Soriano J, Iriarte L, Eguren J, Aristimuño P, Garay A, Arrazola P. Effects of rotational speed and feed rate on temperature rise, feed force and cutting torque when drilling bovine cortical bone. In: *AIP Conference Proceedings*, vol. 1431. AIP, 2012; pp. 408-416.
161. Wang Y, Cao M, Zhao Y, Zhou G, Liu W, Li D. Experimental investigations on microcracks in vibrational and conventional drilling of cortical bone. *J Nanomater*, 2013; 2013:1–5.
162. Xu L, Wang C, Jiang M, He H, Song Y, Chen H, Shen J, Zhang J. Drilling force and temperature of bone under dry and physiological drilling conditions. *Chin J Mech Eng*, 2014; 27(6):1240-1248.
163. Lughmani WA, Bouazza-Marouf K, Ashcroft I. Finite element modeling and experimentation of bone drilling forces. In: *J Phys: Conf Ser*, Vol. 451. IOP Publishing, 2013; pp. 1-7.
164. Singh G, Jindal R, Jain V, Gupta D. Effect of tool and drilling parameters on surface topography of bone drilled holes: an in vitro study. In: *Students on Applied Engineering (ICSAE), International Conference for. IEEE*, 2016; pp. 196-200.
165. Lee JE, Gozen BA, Ozdoganlar OB. Modeling and experimentation of bone drilling forces. *J Biomech*, 2012; 45(6):1076-1083.
166. Lee JE, Rabin Y, Ozdoganlar OB. A new thermal model for bone drilling with applications to orthopaedic surgery. *Med Eng Phys*, 2011; 33(10):1234–1244.
167. Thompson HC. Effect of drilling into bone. *J Oral Surg*, 1958; 16(1):22-30.
168. Pallan FG. Histological changes in bone after insertion of skeletal fixation pins. *J Oral Surg Anesth Hosp Dent Ser*, 1960; 18:400-408.
169. Pal S & Saha S. Effect of cutting speeds on temperature during drilling of bone. *Proc Am Coll Eng Med Biol*, 1981; 23:289.
170. Saha S, Pal S, Albright J. Surgical drilling: design and performance of an improved drill. *J Biomech Eng*, 1982; 104(3):245-252.

171. Matthews LS, Green C, Goldstein S. The thermal effects of skeletal fixation pin insertion in bone. *JBJS*, 1984; 66(7):1077-1083.
172. Ohashi H, Therin M, Meunier A, Christel P. The effect of drilling parameters on bone. *J Mater Sci Mater Med*, 1994; 5(4):237-241.
173. Brisman DL. The effect of speed, pressure, and time on bone temperature during the drilling of implant sites. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1996; 11(1):35-37.
174. Toews A, Bailey J, Townsend H, Barber S. Effect of feed rate and drill speed on temperatures in equine cortical bone. *Am J Vet Res*, 1999; 60(8):942-944.
175. Anitua E, Carda C, Andia I. A novel drilling procedure and subsequent bone autograft preparation: a technical note. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2007; 22(1):138-145.
176. Basiaga M, Paszenda Z, Szewczenko J, Kaczmarek M. Numerical and experimental analyses of drills used in osteosynthesis. *Acta Bioeng Biomech*, 2011; 13(4):29-36.
177. Sezek S, Aksakal B, Karaca F. Influence of drill parameters on bone temperature and necrosis: a FEM modelling and in vitro experiments. *Comput. Mater. Sci*, 2012; 60:13-18.
178. Karaca F, Mustafa K, AKSAKAL B. Structural and histopathologic changes of calf tibial bones subjected to various drilling processes. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2013; 19(Supplement A):A67-A72.
179. Lee JE, Ozdoganlar OB, Rabin Y. An experimental investigation on thermal exposure during bone drilling. *Med Eng Phys*, 2012; 34(10):1510-1520.
180. Davidson SR, James DF. Drilling in bone: modeling heat generation and temperature distribution. *Trans ASME J Biomech Eng*, 2003; 125(3):305-314.
181. Lee JE. Modeling and experimentation of forces and temperature distribution for bone drilling with applications to orthopaedic surgery (Ph.D.thesis). *Carnegie Mellon University, Pittsburg, P*, 2011.

182. Abouzgia MB & Symington J. Effect of drill speed on bone temperature. *J Oral Maxillofac Surg*, 1996; 25(5):394-399.
183. Reingewirtz Y, Szmukler-moncler S, Senger B. Influence of different parameters on bone heating and drilling time in implantology. *Clin Oral Implants Res*, 1997; 8(3):189-197.
184. Lee JE, Chavez CL, Park J. Parameters affecting mechanical and thermal responses in bone drilling: a review. *Journal of Biomechanics*, 2018; 71:4-21.