



Mauro Labanca, Alessandro Leonida, Fabrizio Luigi Rodella

Biomateriali naturali o di sintesi in odontoiatria: scienza ed etica come criteri per la loro scelta

PAROLE CHIAVE: Rigenerazione ossea guidata (GBR), membrane riassorbibili, materiale di riempimento.

La formazione di un microambiente adatto alla crescita e maturazione dei tessuti nella rigenerazione ossea guidata (GBR) necessita sia di barriere di selezione cellulare (membrane) che di materiali di riempimento per il mantenimento dello spazio biologico. In queste pagine si sono esaminati ed analizzati differenti biomateriali, in particolare sono confrontati i diversi tipi di materiali di riempimento e di membrane riassorbibili in base alla loro biocompatibilità, risposta immunologica, reazione tissutale, tempo di riassorbimento, caratteristiche istologiche e mantenimento dello spazio biologico. Dall'analisi della letteratura non si sono evidenziate importanti differenze nella efficacia dei materiali eterologhi di origine animale rispetto a quelli di origine sintetica, pertanto, da un confronto etico e medico-legale, si possono considerare preferibili i materiali sintetici in quanto mostrano un minor rischio d'infiammazione e di trasmissione di patologie e di infezioni.

Mauro Labanca

Titolare dell'insegnamento di Patologia Speciale Chirurgica Odontostomatologica, Università Vita-Salute S. Raffaele, Milano.

Alessandro Leonida

Resp. Clinica Odontoiatrica, Fondazione S. Maugeri, Milano.

Fabrizio Luigi Rodella

Prof. Associato di Anatomia Umana, Università degli Studi di Brescia.

Corrispondenza:

Mauro Labanca
Corso Magenta, 32
20123 Milano
Tel. 02 804246
Tel/Fax 02 864056
E-mail: maurolab@tin.it

INTRODUZIONE

La rigenerazione ossea guidata (GBR) come approccio chirurgico in implantologia, nei trattamenti di pazienti con atrofie ossee, è una tecnica predicibile e ben documentata. Tale metodo si basa sull'utilizzo di membrane allo scopo di coprire difetti ossei e di ostacolare l'invasione dei tessuti molli circostanti⁸³.

In questo tipo di tecnica sono utilizzate principalmente due categorie di materiali: la barriera, per selezionare il tipo di cellule che andranno a colonizzare il sito trattato, ed il materiale riempitivo che sarà necessario per mantenere lo spazio sottostante, utile soprattutto con l'utilizzo di membrane riassorbibili.

Dall'anno 1982, anno dell'introduzione di questa tecnica, la barriera in PTFE-e ha rappresentato il gold-standard² (Fig. 1) quale materiale per l'effetto barriera. Infatti questo tipo di materiale non-riassorbibile ricalcava tutti i criteri necessari per la GBR proposti da Hardwick³, ovvero: biocompatibilità, adattabilità e mantenimento dello spazio con copertura del difetto, oltre alla stabilizzazione del coagulo.

La sua totale inerzia e biocompatibilità creano infatti l'ambiente e la protezione ideale per la maturazione dei tessuti neorigenerati.

Tuttavia le membrane PTFE-e presentano dei limiti quali: secondo intervento chirurgico per la loro rimozione; rischio di esposizione prematura con possibile contaminazione batterica⁴⁻⁷ e con-

Fig. 1 Membrana di gore-tex in sito.

Fig. 2 Un caso di esposizione di membrana in PTFE-e.



seguinte necessità di anticipata rimozione della stessa (Fig. 2).

In considerazione di questi potenziali problemi sono state sviluppate e testate, sia sperimentalmente che clinicamente, nuove membrane, questa volta riassorbibili, che in quanto tali risolvono la necessità di un secondo intervento chirurgico^{8,9} e che, qualora esposte, possono essere meglio gestibili dal paziente e dall'operatore riducendo il rischio di contaminazione ed infezione (Fig. 3). Inoltre, nel corso degli anni le diverse aziende hanno anche proposto svariati tipi di materiali riempitivi tutti con il comune intento di fornire supporto al tessuto nativo in fase di rigenerazione (osteo-conduttivi).

Lo scopo di questo articolo è quello di comparare e valutare, in base a: biocompatibilità; risposta auto-immune; reazione tissutale; tempo di riassorbimento; caratteristiche istologiche; mantenimento dello spazio, vantaggi e limiti dei biomateriali ad oggi disponibili per approcciare queste tecniche e valutare altresì il costo/beneficio in termini di vantaggi attesi e di rischi biologici connessi.

Fig. 3 Membrana in acido poliglicolico-polilattico a protezione di un sito con riempitivo già posizionato.



■ GBR (Guided Bone Regeneration)

Quando si parla di biomateriali in GBR risulta opportuno distinguere due categorie:

1. le membrane, che permettono la selezione delle cellule che andranno a colonizzare il sito;
2. il materiale riempitivo, che ha principalmente funzione di sostenimento della membrana stessa qualora essa non sia di per sé in grado di mantenere lo spazio, ma anche una funzione di impalcatura per guidare la crescita dei precursori degli osteoblasti dentro il difetto.

Al processo di rigenerazione ossea partecipano i tre meccanismi di base di formazione dell'osso: osteogenesi, cioè la capacità di creare centri di neoformazione ossea; osteoinduzione, ovvero il processo che stimola la neoformazione ossea a seguito della differenziazione delle cellule connettivali indifferenziate in cellule che producono osso; osteoconduzione, il processo biologico che fornisce una matrice di sostegno alle nuove cellule.

Tabella 1 Tabella con indicate le possibili cause di difetti ossei in odontoiatria.

Siti postestrattivi
Difetti ossei alveolari a due/tre pareti
Difetti ossei causati da parodontopatie
Difetti ossei peri-implantari
Rialzo del seno mascellare
Rigenerazione crestale
Lacuna ossea dopo estrazione di elementi inclusi
Difetti ossei in esiti di apicectomia
Difetti dopo rimozione di cisti
Difetti dopo rimozione di innesto osseo autologo



Da questo deduciamo che le tre condizioni di base che costituiscono i requisiti per la rigenerazione ossea sono:

1. apporto di cellule che formano osso e di cellule che hanno la capacità di differenziarsi;
2. presenza di stimoli osteoinduttivi, che diano il via alla differenziazione delle cellule mesenchimali in osteoblasti;
3. presenza di un ambiente osteoconduttivo, ovvero una impalcatura su cui possano proliferare le cellule che invadono l'innesto (Tab. 1).

In uno studio di Gottlow¹⁰ sulle scimmie alcune radici venivano coperte da membrane e dal lembo chirurgico. Alla riapertura si notò che dove la membrana era collassata sulla radice si era sviluppato solo cemento con scarso osso, mentre laddove era stato creato uno spazio biologico tra membrana e radice si aveva una buona quantità di osso. Dunque se noi riusciamo a creare uno spazio isolato, grazie ad una membrana, lo stesso può essere invaso da cellule osteogenetiche provenienti dall'osso circostante, e quindi noi riusciremo ad avere una rigenerazione ossea più predicibile. Questo principio ha trovato riscontro in numerosi lavori sperimentali. Dahlin¹¹ studiò la guarigione di difetti alveolari con o senza membrana nei ratti notando che, dopo 6 settimane, il lato trattato con membrana evidenziava una guarigione ossea quasi completa mentre nei lati trattati senza barriera permanevano i difetti, seppure di diametro ridotto. Risultati simili sono stati ottenuti da Kostopoulos e Karring¹²⁻¹⁴ utilizzando, in difetti del bordo inferiore del ramo mandibolare dei ratti, delle membrane riassorbibili.

Sempre Dahlin¹⁵ trattò con questa tecnica le desoluzioni peri implantari e notò che la filettatura esposta era completamente coperta da osso neoformato dopo 6 settimane mentre nei siti senza membrana la porzione di impianto esposta era coperta da tessuto connettivo.

Warren e Coll.¹⁶, in un esperimento compiuto sulle scimmie, trattando siti post-estrattivi in cui erano posizionati immediatamente degli impianti, arrivò alla conclusione che per ottenere una osteointegrazione predicibile la membrana, in questo caso non riassorbibile, non deve essere in comunicazione con la cavità orale durante il periodo di guarigione.

Seibert e Nymann¹⁷ provarono ad effettuare un aumento localizzato di cresta utilizzando la membrana non riassorbibile in politetrafluoroetilene espanso (PTFE-e). Si evidenziò come nei campio-

ni in cui si era riuscito a creare uno spazio biologico sotto la membrana, dopo 55-90 giorni, l'osso aveva riempito completamente lo spazio, mentre i campioni di controllo senza barriera non mostravano alcuna formazione d'osso.

Tuttavia, studi recenti condotti da Roos-Jansaker A.M¹⁸ mostrano la possibilità di trattare alterazioni perimplantari con o senza membrane di riassorbimento.

In questo lavoro non verrà comunque trattata la membrana in PTFE-e, sicuramente il gold standard per questo tipo di trattamento ma che manifesta alcuni limiti come un secondo intervento per la sua rimozione; inoltre il risultato finale è altamente legato all'assenza di soluzione di continuità tra essa e la cavità orale. Studi di Christag e Coll.¹⁹, Hugoson e Coll.²⁰, Cortellini e Coll.²¹ hanno dimostrato che sia per gli interventi di rigenerazione tissutale (GTR) che per quelli di rigenerazione ossea (GBR) le membrane riassorbibili sono altrettanto efficaci, se adeguatamente sostenute, della membrana in PTFE-e. Khoal²², grazie ad uno studio di GBR sui beagle, rilevò come non vi erano valori statisticamente differenti di Bone Implant Contact (BIC) tra la rigenerazione effettuata con PTFE-e o con membrane riassorbibili, ed i risultati di queste ultime erano ampiamente sufficienti per essere impiegate con questa tecnica.

Tutti i biomateriali riassorbibili (siano essi membrane o riempitivi) vengono giudicati in base a: biocompatibilità (risposta auto-immune – reazione tissutale); tempo di riassorbimento (caratteristiche istologiche); mantenimento dello spazio biologico per il tempo necessario (ed ovviamente differente a seconda che si tratti di rigenerazione parodontale od ossea). Studi su difetti ossei evidenziano, inoltre, l'importanza della porosità della membrana per aumentare l'integrazione e la vascularizzazione tissutale a livello dell'impianto²³ e la praticità clinica²⁴.

BIOCOMPATIBILITÀ (RISPOSTA AUTOIMMUNE, REAZIONE TISSUTALE)

Quando trattiamo materiali bioattivi nella pratica chirurgica dobbiamo assolutamente avere chiaro il concetto di biocompatibilità. Infatti risulta una condizione indispensabile, affinché un materiale possa essere innestato e/o impiantato, che esso sia biocompatibile.

Hench²⁵ propose una definizione di biocompatibilità tuttora valida: *un biomateriale è biocompatibile con il tessuto circostante se l'interfaccia tra tessuto vivente e materiale assomiglia il più possibile alle aree interfacciali naturali che vi si trovano.*

Inoltre i materiali devono avere caratteristiche osteoconduttive e/o osteoinduttive (materiali di riempimento) e non devono causare processi flogistici o immunitari.

TEMPO DI RIASSORBIMENTO (CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE)

Come è facile immaginare il tempo di riassorbimento è un parametro che risulta decisivo per il successo della terapia rigenerativa utilizzando i materiali riassorbibili. Infatti, per quanto riguarda le membrane queste devono rimanere in situ il tempo necessario affinché vi sia la maturazione del nuovo tessuto sottostante ad esse, mentre per i materiali riempitivi un loro mancato riassorbimento creerebbe delle zone ove non troveremmo nuovo osso, e questo potrebbe precludere o diminuire l'osteointegrazione degli impianti inseriti immediatamente o in un secondo tempo chirurgico.

È da tenere presente, quando si estrapolano i risultati sul tempo di riassorbimento dai diversi studi sperimentali, che i vari modelli animali incidono sicuramente sulla velocità di riassorbimento. Infatti la salute parodontale non è stata ancora classificata tra i modelli potenziali, in quanto i diversi metabolismi di questi animali non sono ancora perfettamente conosciuti.

MANTENIMENTO DELLO SPAZIO BIOLOGICO

Le membrane riassorbibili attualmente in commercio si possono distinguere tra materiali che non hanno alcuna capacità di mantenere lo spazio (membrane in collagene), membrane che hanno una limitata capacità (alcune membrane adattabili sintetiche) ed altre che sono concepite per creare spazio (semirigide sintetiche). La natura delle barriere riassorbibili non prevede un'anima di rinforzo in titanio che permette, una volta modellata, di mantenere lo spazio biologico sottostante ad essa; pertanto, si rende necessario utilizzare un materiale di riempimento sotto la membrana stessa

con la funzione di sostenimento. Anche secondo Hockers e Coll.²⁶ le membrane riassorbibili aumentano la rigenerazione ossea soprattutto se supportate da materiale di riempimento.

Prenderemo a questo punto in considerazione, sia per le membrane che per i riempitivi, quelli che risultano essere al momento attuale le categorie principali a disposizione degli operatori, per valutarne i loro benefici in termini di miglioramento (clinico o di predicibilità del risultato) della prognosi per il paziente e nel contempo il loro costo in termini di eventuali rischi (cross-infection; reazioni allergiche; ecc).

LE MEMBRANE RIASSORBIBILI

Le membrane di questo tipo vengono degradate dall'organismo tramite processi di idrolisi enzimatica e, come le membrane PTFE-e, necessitano di una copertura da parte del tessuto molle soprastante⁷.

Esse sono divise in membrane omologhe (dura madre umana); membrane eterologhe (di derivazione animale o collagenica) e sintetiche.

MEMBRANE IN DURA MADRE

UMANA

Una volta prelevata viene sottoposta ad un processo di liofilizzazione. Prima di utilizzarla è necessario una immersione in soluzione fisiologica sterile. Secondo Garret²⁷ la dura madre mostra un riassorbimento completo dopo 2 settimane. Nonostante il trattamento ai raggi X sono stati rilevati i potenziali pericoli di trasmissione di malattie infettive tra cui AIDS e il Morbo di Creutzfeld-Jakob Erreger. Secondo la Biodynamics il rischio di trasmissione di encefalopatia spongiforme con l'utilizzo di membrane in dura madre è tra 1:10000 e 1:100000. Attualmente sono state ritirate dal commercio.

MEMBRANE ETEROLOGHE DI DERIVAZIONE ANIMALE (COLLAGENE)

Il collagene è uno dei materiali naturali maggiormente studiati. La membrana, principalmen-



te di origine bovina o suina, è costituita da collagene di tipo I e III. Il riassorbimento di questo tipo di membrana inizia con l'azione di una collagenasi grazie alla quale il collagene viene scisso in un punto preciso formando così due nuove molecole, le quali risentono dell'effetto termico ed a 37° si denaturano in gelatina. L'intervento di due altri enzimi, quali la gelatinasi e la proteasi, determinano la successiva scomposizione in oligopeptidi e amminoacidi naturali. C'è da sottolineare come la collagenasi abbia un ruolo attivo nella malattia parodontale. Tale affermazione trova riscontro nel lavoro di Matrisian²⁸ ove si pensa che le collagenasi abbiano una funzione sia nel normale rimodellamento della matrice extracellulare sia nella distruzione del tessuto parodontale. Kowashi²⁹ riferisce che i livelli degli enzimi sembrano aumentare linearmente con l'aggravarsi dell'infiammazione gengivale. Studi trasversali sull'uomo indicano che i livelli di collagenasi nel fluido sulculare sono elevati nei siti con precedente perdita di attacco clinico o perdita radiografica dell'osso alveolare³⁰.

Inoltre un infiltrato infiammatorio molto denso^{1,31} è osservabile con l'utilizzo della membrana in collagene. Minebe³² afferma che nella creazione delle membrane in collagene è importante:

- lo sviluppo del crosslinked;
- la percentuale di collagene nella soluzione. Kodama¹ afferma che la percentuale di collagene influisce sulla performance di questo tipo di membrana, ovvero che più è alta la concentrazione di collagene migliore saranno i risultati.

Il trattamento di crosslinked permette invece di aumentare il tempo di riassorbimento della membrana. Si sono manifestati³³, problemi immunogenetici e di citotossicità verso membrane che hanno subito crosslinked con gluteraldeide. Miller³⁴ cambia il crosslinked utilizzando acil-azide associato a un composto amminico. Ciononostante si manifesta una risposta infiammatoria che accelera il processo di riassorbimento. Hyder³¹ notò come la membrana in collagene posizionata in ratti dopo 21 giorni presenta segni di degradazione. A 35 giorni sono presenti solo poche isole di collagene. Van Swol³⁵ utilizzando sull'uomo una barriera in collagene derivata da derma di bovino, al rientro dopo 3 mesi osserva raramente traccia di materiale. Hyder³¹ evidenzia dopo il posizionamento di membrane formate da derma di bovino in modelli canini, una infiamma-

zione con incapsulamento del materiale durante il primo giorno, con la proliferazione dei capillari e presenza di linfociti e macrofagi. Questo quadro infiammatorio sembra essere comune a questo tipo di membrane. Studi recenti sui ratti dimostrano come le nuove membrane in collagene siano totalmente riassorbite a 6 mesi.

Schwarz³⁶ mostra, attraverso studi immunostochimici condotti nel cane, un'integrazione ossea completa ed una carenza di attività osteoclastica sulla superficie dell'innesto osseo dimostrando così che il collagene fornisce un supporto osteoconduttivo che facilita la rigenerazione ossea.

MEMBRANE ETEROLOGHE

SINTETICHE

Inizialmente formate da acido polilattico³⁴, per diminuire la velocità di riassorbimento ed aumentare la sua malleabilità si aggiunse l'acido poliglicolico e l'estere dell'acido citrico. Il processo di riassorbimento delle barriere sintetiche passa attraverso il ciclo di Krebs. Infatti i copolimeri di lattide-glicolide vengono scomposti in acido lattico e piruvato che entrano direttamente nel ciclo dell'acido citrico e tramite questo eliminati con la formazione di anidride carbonica (CO₂) e acqua (H₂O). Hyder³¹ – Kodama¹ rilevarono che l'infiltrato infiammatorio, durante l'utilizzo di queste barriere, era molto limitato. Robert e Farnk³⁷ videro che variando la concentrazione degli oligomeri si poteva raggiungere una durata di circa 4 mesi. Laurel³⁸ dimostrò un tempo di riassorbimento da 6 a 12 mesi per le membrane sintetiche. Evidenziò anche che l'idrolisi della membrana provoca solo una moderata infiammazione che non accelera la degradazione della stessa. Secondo Miller³⁴, la membrana sintetica viene riassorbita più lentamente e provoca una risposta infiammatoria minore rispetto a quella in collagene.

Per quanto riguarda il riassorbimento, studi più recenti^{22,39-43} hanno attestato il tempo di riassorbimento di queste membrane attorno ai 6 mesi.

Sono in corso di analisi vari polimeri e copolimeri bioassorbibili per migliorare la rigenerazione ossea. Ad oggi sembra essere promettente il poly-DTE- carbonato in quanto ha evidenziato scarse reazioni immunologiche e buone capacità di rigenerazione⁴⁴.



Tabella 2 Materiali per innesto osseo.	
Sostituti ossi	Materiali per rigenerazione ossea
Osso autologo (componenti ossei corticali)	Osso autologo (osso spongioso)
Allogenico (osso di banca con componenti corticali)	Allogenico (DFDB, DBM)
Xenogenico (osso bovino, corallo)	
Alloplastico (Idrossiapatite, TCP/HA, biovetri)	Alloplastico (beta-fosfato tricalcico)

■ MATERIALI DI RIEMPIMENTO

Abbiamo già descritto l'importanza dei materiali di riempimento nella tecnica di GBR con l'utilizzo delle membrane riassorbibili. Il materiale ideale da innesto dovrebbe avere, tra le altre caratteristiche, quella di essere totalmente riassorbibile ed essere sostituito da osso vitale.

Esistono materiali autologhi, omologhi, eterologhi (Tab. 2).

■ MATERIALI AUTOLOGHI (AUTOINNESTI)

L'impiego di osso autologo, in rigenerazione ossea, viene descritta con successo già nel 1978. Sicuramente questo tipo di innesto è altamente osteogenetico, osteoconduttivo ed osteoinduttivo^{45,46} (Fig. 4). Per l'attecchimento dell'innesto è fondamentale la rivascolarizzazione sia con i vasi neoformati, che con anastomosi tra i vasi del sito ricevente e quelli dell'innesto. Sono escluse le reazioni immunologiche⁴⁷. L'esame istomorfo-metrico dimostra che la percentuale di osso neoformato è del 42%, gli spazi midollari rappresentano il 40%, mentre l'osso autologo residuo rappresenta il 18%. Risulta sicuramente essere il materiale di elezione; lo svantaggio risiede nella necessità di prelievo con allungamento dei tempi operatori ed aumento della morbilità per il paziente⁴⁸ (Figg. 5, 6).

Fig. 4 Graft di osso autologo pronto per innesto.



Fig. 5 Impianti posizionati dopo elevazione della membrana del seno.

Fig. 6 Controllo Rx del caso precedente dopo 8 mesi.

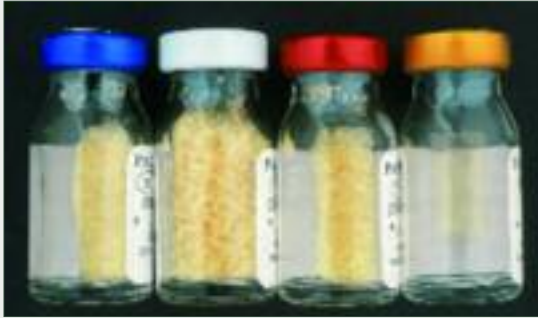
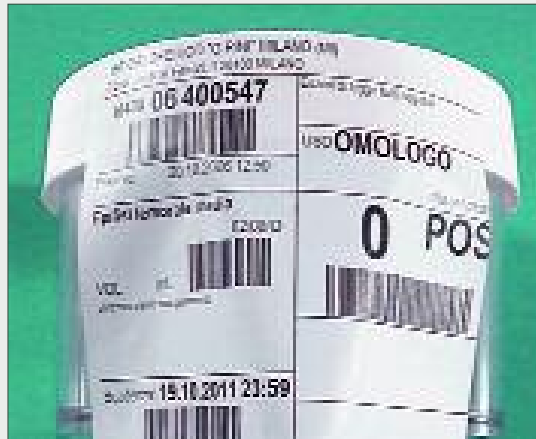


Fig. 7 Differenti tipi di granulometria di DFDB.

Fig. 8 Osso di banca per innesti.



MATERIALI OMOLOGHI (ALLOINNESTI)

Il tessuto vivente viene prelevato da un individuo della stessa specie ma di patrimonio genetico diverso. Tale materiale è testato prima dell'utilizzo per escludere problemi di antigenicità⁴⁹. L'osso può venire liofilizzato e demineralizzato (DFDB Demineralized Freeze-Dried Bone) (Fig. 7) o solamente liofilizzato (FDB Freeze-Dried Bone). E' stato dimostrato che l'essiccamento-congelamento riduce marcatamente l'antigenicità del tessuto. Il trattamento di demineralizzazione (DFDB) dovrebbe consentire una maggiore disponibilità di BMP (Bone Morphogenetic Protein). In realtà il potenziale osteoinduttivo da parte di questo materiale non mette d'accordo tutti gli autori. Secondo Whittaker⁵⁰, Kubler⁵¹ il materiale ha un buon carattere osteoinduttivo, mentre Wetzel⁵², Becker⁵³, Frost⁵⁴ riferiscono un basso potenziale osteoinduttivo. A conferma di quanto sostenuto da quest'ultimi, vi è un lavoro sperimentale di Raymond⁵⁵ che comparando i risultati istologici di osso neoformato in difetti riempiti alternativamente con DFB e con DFDB ha notato una maggiore quantità di tessuto osseo nei siti trattati con il biomateriale solamente liofilizzato. Sicuramente, però, sono entrambi osteoconduttivi ed evitano il prelievo osseo autologo con riduzione dei tempi operatori ed una minore morbilità. Questi due vantaggi sono comuni a tutti i tipi di materiali da innesto non autologo per cui non saranno più ripetuti. L'impiego clinico dell'osso omologo è limitato per il timore di trasmissione delle infezioni. Carlson e

Coll.⁵⁶, Marx e Carlson⁵⁷ pubblicarono lavori sui rischi di infezione da HIV e da virus lenti (casi di infezione da HIV sono stati dimostrati negli USA nel 1995). È anche vero che adesso esistono, negli Stati Uniti, Banche dei tessuti che hanno rigidi criteri di selezione degli stessi in modo da garantirne la qualità anche riguardo la possibilità di trasmissioni di malattie infettive. Attualmente, dopo anni di rifiuto totale nei confronti di questo materiale, anche l'Italia ha reso disponibile non solo per ospedali e centri specialistici ma anche per ambulatori privati materiale omologo sia congelato che liofilizzato, facendosi altresì da tramite per l'eventuale reperimento di tale materiale presso banche estere purchè riconosciute (Fig. 8). L'esame istomorfometrico⁴⁷ dimostra che la percentuale di osso neoformato è il 29%, gli spazi midollari rappresentano il 37%, mentre le particelle di DFDB rappresentano il 34%. La sostituzione da parte dell'osso autologo è lenta⁵³ con formazione di aree connettivali che possono compromettere l'osteointegrazione. Le particelle sono scarsamente riassorbite e sono state ritrovate in prelievi eseguiti dopo molti anni ed in alcune aree intorno alle particelle di DFDB è possibile avere un infiltrato infiammatorio.

MATERIALI ETEROLOGHI

Composti da materiale prelevato da un donatore di altra specie.

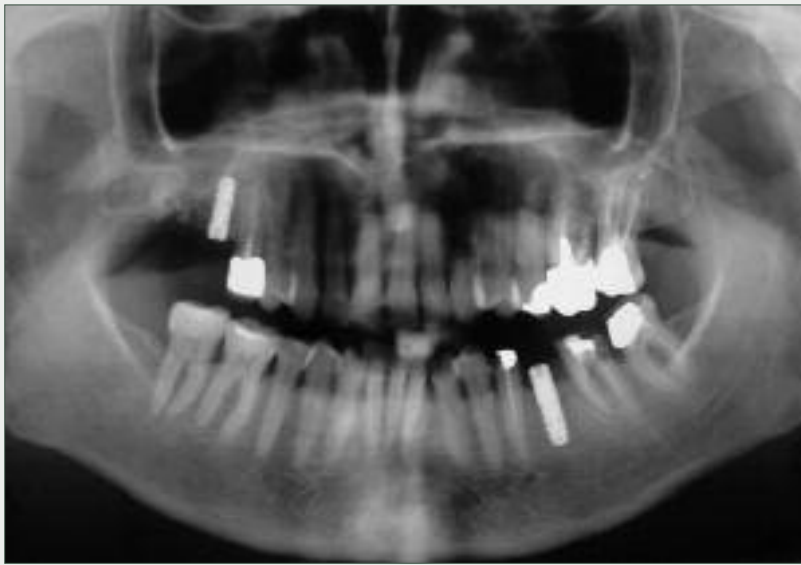


Fig. 9 Difetto postestrattivo in regione 17 corretto con materiale riempitivo di origine bovina.

Fig. 10 Elevazione della mucosa del seno e riempimento della cavità con beta fosfato tricalcico.



OSSO BOVINO

Una serie di passaggi fanno sì che l'osso bovino venga deproteinizzato e deantigenato. Esso è costituito da cristalli di apatite, organizzati in forma reticolare (Fig. 9). Tale reticolo garantisce una superficie interna di circa 70 m²/g, favorendo sia la stabilizzazione del coagulo che l'apposizione di neo-osso. E' disponibile sotto forma di spugnosa, di corticale o sotto forma di blocchi spugnosi. E' stata dimostrato da molti autori la sua capacità osteoconduttiva⁵⁸⁻⁶¹. Johannes Franz Hognig nel 1999⁶² sottolinea:

- la reazione infiammatoria aspecifica che può essere determinata dal contenuto di proteine dell'osso eterologo;
- secondo le norme FDA (Food and Drug Administration) sussiste sempre un rischio di trasmissione della malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) e Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE).

A sostenere questo troviamo Bertoli⁶³ che sostiene come non sia possibile affermare la completa assenza di rischio di contrarre la malattia di CJD, anche in considerazione della sua incubazione, altamente variabile e lunga. Questo fatto comporta notevoli difficoltà nella realizzazione di preparati di origine animale privi di rischi per l'uomo, in quanto nessuna delle tecniche di decontaminazione finora adottate risulta in grado di inattivare completamente i prioni. Tali proteine, infatti, non

sono distrutte da metodi chimici o enzimatici che degradano gli acidi nucleici. Anche i raggi UV, le radiazioni ionizzanti e la sterilizzazione al calore e con formaldeide sono risultati di scarsa efficacia. Una recente sentenza della Corte Costituzionale di Stoccarda ha condannato una importante azienda produttrice di tali prodotti al risarcimento nei confronti di un paziente risultato infettato da tali materiali e attualmente in Germania coloro i quali hanno ricevuto innesti di materiale di origine animale vengono considerati non più idonei alla donazione del sangue. I dati bibliografici, infatti, hanno documentato la presenza di rischio di contaminazione, particolarmente nei trapianti, con l'utilizzo di parti di animali infetti: massima cautela, quindi, nell'uso di osso, di tessuto cartilagineo e derivati (collagene) di origine animale. L'esame istomorfometrico dimostra^{47,59,61} che la percentuale di osso neoformato è del 39%, gli spazi midollari rappresentano il 34% mentre il materiale residuo rappresenta il 27%. È stato osservato come questo tipo di sostituto osseo presenta una scarsa riassorbibilità. Infatti anche dopo diversi anni è evidenziabile del materiale non riassorbito nell'ordine variabile tra il 20 ed il 40%. Gli esami istologici mostrati nel lavoro di Hallman e Lundgren⁶⁴ ci sottolineano come la percentuale di biomateriale trovato nelle biopsie a 6 mesi era del tutto sovrapponibile a quella rilevata nel medesimo soggetto dopo tre anni.



COLLAGENE BOVINO

Vale quello detto per l'apatite bovina. In più è stato dimostrato e riconosciuto, già all'inizio degli anni 90, dalla Food and Drug Administration (FDA) (Circol. T91-55 Sept. 24,1991) come questo tipo di materiale aumenti notevolmente il rischio di reazione allergica. Infatti, sempre la FDA ribadisce come il 3% della popolazione sia allergica al collagene. Inoltre, in soggetti già predisposti, aumenta l'incidenza della polimiosite e della dermatomiosite.

Studi recenti dimostrano che il collagene permette una migliore, sia quantitativamente che qualitativamente, rigenerazione ossea rispetto ai materiali con acido polilattico e poliglicolico⁶⁵.

MATERIALI ALLOPLASTICI (XENOINNESTI)

Si definisce xenoinnesto qualsiasi biomateriale di sintesi che ha proprietà osteoconduttive. Bauer e Muschler⁶⁶ sottolineano che questi innesti dovrebbero garantire la formazione di legami stabili nel tempo con l'osso neoformato. Le caratteristiche strutturali delle bioceramiche sono simili alla componente inorganica dell'osso, e già nel 1920 Albee le utilizzò per ottenere stimolazioni osteogenetiche. Sasaoka⁶⁷ afferma che le ceramiche bioattive, grazie alla loro similarità con la fase minerale dell'osso, si legano con l'osso stesso seguendo una via naturale.

IDROSSIAPATITE (HA)

L'idrossiapatite è la componente più rappresentata nei tessuti duri (65% nell'osso, 98% nello smalto). Questo materiale svolge un ottimo ruolo come riempitivo. Infatti è bioinerte e biocompatibile, ma non contribuisce in maniera significativa alla neoformazione ossea. L'esame istomorfometrico dimostra⁴⁷ che la percentuale di osso neoformato è 41%, gli spazi midollari rappresentano il 30%, mentre l'idrossiapatite residua rappresenta il 31%. Piattelli, Zinner e Small⁶⁸ sottolineano la sua scarsa riassorbibilità anche a distanza di tempo.

FOSFATO TRICALCICO (TCP)

La polvere di $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ viene trattata con naftalina e poi compattata (sinterizzata a 1100-1300 °C) con produzione di beta-fosfato tricalci-

co con una porosità di diametro compreso tra 100-300 μm . Questo materiale una volta in situ viene rapidamente riassorbito (completamente nell'arco 6-9 mesi) e sostituito da nuovo osso⁶⁹ (Fig. 10).

Studi recenti su difetti ossei ampi mostrano un aumento significativo della rigenerazione ossea dopo 12 settimane dall'impianto e quindi la funzionalità del materiale¹.

Inoltre durante il riassorbimento fornisce ioni Ca, Mg e fosfati al tessuto osseo creando una concentrazione ionica ideale (pH basico) che consente l'attivazione della fosfatasi alcalina, fondamentale per il processo di ossificazione⁷⁰.

BIOVETRI

Si tratta di ceramica vetrosa prodotta mediante sintesi. Sono composti da silice (45%), ossido di sodio (24,5%), ossido di calcio (24,5%) e pentossido di fosforo. Questo materiale è utilizzato principalmente nel rialzo del seno mascellare ed è caratterizzato da particelle aventi diametro compreso tra i 300 ed i 335 μm . Hanno ottime capacità osteoconduttive ma, come nel caso dell'idrossiapatite, sono scarsamente riassorbiti a distanza di tempo. L'esame istomorfometrico dimostra⁴⁷ che la percentuale di osso neoformato è del 40%, gli spazi midollari rappresentano il 43%, mentre il biomateriale residuo rappresenta il 17%. Le particelle di biovetri si presentano circondate da osso neoformato, in alcune zone è impossibile distinguere la particella dall'osso a contatto con essa. L'osso neoformato tende ad unire tutte le particelle tra loro.

CORALLO BIOLOGICO

È costituito principalmente da carbonato di calcio sotto forma di argonite o carbonato di calcio puro (87-98%), stronzio, fluoruro, magnesio, sodio, potassio. Ha una architettura porosa (più del 45%) ed i pori hanno diametro compreso tra 150 e 500 μm . I lavori di Guilemin⁷¹ mettono in evidenza l'ottima biocompatibilità del materiale. Il biocorallo è un osteoconduttore: permette la crescita ossea sia per apposizione che per sostituzione^{72,73}. Il riassorbimento dello scheletro corallino avviene per opera dell'anidasi carbonica degli osteoblasti. L'esame istomorfometrico dimostra⁴⁷ che la percentuale di osso neoformato è del 42%, gli spazi midollari rappresentano il 40%,



Fig. 11 Riempimento di cavità in esiti di spit crest con apposizione di riempitivo costituito da acido poliglicolico e polilattico.

Fig. 12 Rx postoperatoria di controllo.



Fig. 13 Controllo clinico alla riapertura (8 mesi).

mentre il biomateriale residuo rappresenta il 18%. Gli studi cristallografici sulla composizione chimica dell'osso neoformato all'interno della struttura corallina⁷⁰ mostrano che quest'ultimo è simile all'osso ricevente. Infatti nell'interfaccia tra corallo biologico e osso neoformato non è possibile osservare la presenza di spazi otticamente vuoti.

ACIDO POLILATTICO E POLIGLICOLICO

La combinazione dei polimeri dell'acido lattico e dell'acido glicolico, oltre ad aumentarne la loro bio-degradabilità, forma sostanze altamente biocompatibili⁷⁴. I prodotti di degradazione dei polimeri (L-lattato, D-lattato e glicolato) a causa della ridotta massa dei polimeri impiantati e alla lentezza e gradualità del processo di trasformazione dei polimeri in monomeri, sono in quantità tossicologicamente trascurabile. Lundgren⁷⁵,



Winet e Hollinger⁷⁶, Miyamoto e Takaoka⁷⁷ dimostrano come l'impianto di biopolimeri dell'acido polilattico e poliglicolico, in discontinuità della parete ossea di diverse parti dello scheletro, abbia un'azione favorente la rigenerazione di nuovo tessuto osseo (Figg. 11,13). Il materiale da innesto composto da questi polimeri presenta una densità molto inferiore a quella di molti altri prodotti. I tempi di riassorbimento sono attestati attorno ai 4-8 mesi. Questo periodo è legato proprio alla bassa densità del prodotto. Leghissa (1997) afferma che l'innesto di acido polilattico e poliglicolico in alveoli dentari non ha mai mostrato segni di flogosi acuta o cronica. Dopo 4 mesi dall'intervento, non sono osservabili nei preparati microscopici né infiltrati flogistici, né granulociti da corpo incluso, di macrofagi, di plasmacellule, di cellule giganti e di mastociti; reperti questi che avrebbero dimostrato la non biocompatibilità del materiale innestato. Al rientro chirurgico, non è possibile identificare le particelle del materiale innestato e anche l'istologia mostra che il materiale è quasi completamente riassorbito⁴⁷. L'esame istomorfometrico dimostra che la percentuale di osso mineralizzato è del 43%, il biomateriale residuo rappresenta l'1%, mentre gli spazi midollari rappresentano il 56%. La degradazione ed il riassorbimento di questo biomateriale è relativamente lenta e progressiva, permettendo quindi un'altrettanta progressiva e ordinata ricostruzione di tessuto osseo.

Nuove membrane ibride di L-acido polilattico (PLLA), aminopropiltriectossilano (APTES) e carbonato di calcio, ricavate dal legame tra il gruppo carbossi in PLLA ed il gruppo amino in APTES, hanno mostrato una maggior capacità di proliferazione cellulare rispetto ai trattamenti con membrane non ibride⁷⁸. Sono però necessari studi clinici a lungo termine per confermare tali risultati positivi.

■ DISCUSSIONE

Nelle tecniche rigenerative il materiale riempitivo deve:

- non creare flogosi;
- essere altamente osteoconduttivo per mantenere il trofismo sotto la membrana;
- riassorbirsi con una velocità congrua con la crescita del neo tessuto osseo. Hockers²⁶, Lorenzoni⁷⁹, Mattout⁸⁰, Von Arx⁸² con degli stu-

di sperimentali mettono in evidenza come, se verificati i tre punti sopraelencati, il successo della terapia rigenerativa non dipenda dal materiale riempitivo utilizzato.

Uno studio sperimentale sulle scimmie di Hurzeler⁵⁹, il quale ha trattato in maniera random siti post estrattivi con:

- posizionamento di solo membrana riassorbibile;
- posizionamento di membrana riassorbibile più osso eterologo di derivazione bovina;
- posizionamento di membrana in PTFE-e più osso eterologo di derivazione bovina;
- gruppo controllo (non sono stati applicati né membrane né riempitivi) ha mostrato come la membrana riassorbibile in combinazione con il materiale da innesto dia gli stessi risultati che utilizzando la membrana non riassorbibile con il medesimo materiale riempitivo.

Nel gruppo trattato con la sola membrana riassorbibile si rileva una significativa perdita di osso rispetto alle due prime condizioni. Uno studio più recente di Stavropoulos e Coll.⁸¹ si pone come obiettivo quello di comparare la performance sia di membrane riassorbibili sintetiche (PGA-TMC glicolide 67%-carbonato di trimetilene 33%) che di membrane riassorbibili di origine animale (membrana in collagene) avendo come carattere costante il materiale di riempimento DFDB (DeminerIALIZED Freeze-Dried Bone). Le evidenze mostrate da questo studio sottolineano come la quantità di nuovo osso formato è significativamente più alto nel gruppo che utilizza PGA-TMC con DFDB rispetto a quello che utilizza la membrana in collagene.

■ CONCLUSIONI

Escludiamo dalle nostre considerazioni l'utilizzo di un materiale omologo come la dura madre, per altro già tolto dal commercio nel 1997 da parte della World Health Organization (WHO). Sicuramente da un punto di vista puramente professionale, tenendo conto dei risultati e delle performance prodotte dai diversi biomateriali (sia barriere che riempitivi) nei vari studi sperimentali prodotti e dopo ampia revisione critica della letteratura, sembra non esserci una grande differenza nell'ottenimento del risultato in rigenerazione ossea guidata utilizzando un materiale eterologo di origine animale rispetto ad uno di origine sintetica.



Gli Autori pensano pertanto che, poichè le risul-
tanze sono più o meno sovrapponibili, da un pun-
to di vista etico non sia accettabile proporre ai pa-
zienti dei biomateriali (quali eterologhi di deriva-
zione animale) che:

- sicuramente hanno dimostrato una reazione infiammatoria maggiore rispetto a quelli sintetici;
- esistono, anche se minimi, dei potenziali pericoli di trasmissione di patologie come la Creutzfeldt-Jakob (CJD) e la Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE).

Riteniamo a tal proposito opportuno segnalare che in altre branche della medicina in cui in passato l'impiego di materiali collagenosi era frequente (ad es. chirurgia plastica estetica), gli innesti eterologhi sono stati sostituiti da materiali di derivazione né animale né umana sviluppando un'attenta sensibilità verso queste tematiche che non si è ancora raggiunta in ambito odontoiatrico.

In chirurgia estetica si inizia a parlare persino di strumenti chirurgici monouso a dimostrazione dell'estrema sensibilità non solo al rischio di trasmissione di malattie dovuta agli innesti eterologhi ma al rischio di infezioni incrociate.

Anche alla luce di quanto precedentemente detto riguardo alle sentenze tedesche, che non fanno altro che ribadire elementi di pericolosità e di rischio, oltre che creare precedenti di tipo legislativo, gli autori ritengono più appropriato suggerire l'utilizzo di materiali eterologhi di derivazione sintetica sia come riempitivi sia come barriera di selezione cellulare, che offrono identici vantaggi dei materiali biologicamente attivi ma non presentano alcun rischio per il paziente.

Giova altresì ricordare che molto spesso l'ambito in cui l'odontoiatria si trova ad operare è un ambito d'elezione e non di urgenza, ed inoltre molto spesso l'intervento ha finalità di miglioramento del quadro pregresso e non salva-vita; pertanto gli autori ritengono non giustificabile scientificamente ed eticamente esporre il paziente ad alcun tipo di rischio di infezione o di contaminazione a fronte di una non documentata migliore guarigione, in termini di tempo o di qualità di risultati.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Kodama T, Minabe M, Hori T, Watanabe Y. The effect of concentration of collagen barrier of periodontal wound healing. *Journal of Periodontology* 1989;60:205-210.
2. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case report. *Journal of Clinical Periodontology* 1986;13:604-616.
3. Hardwick R, Scantlebury T, Sanchez R, Whitley N, Ambruster J. Membrane design criteria for guided bone regeneration of the alveolar ridge. In: Buser D, Dahlin C, Schenk RK, eds. *Guided bone regeneration in implant dentistry*. Chicago, IL: Quintessence. 1st edition, 1994;101-136.
4. Selving K, Nilveus RE, Fitzmorris L, Kersten B, Khorsardi SS. Scanning electron microscope observations of cell population and bacterial contamination of membranes used for guided periodontal tissue regeneration in humans. *Journal of Periodontology* 1990;61:512-520.
5. Grevstad HJ, Leknes KN. Ultrastructure of plaque associated with polytetrafluoroethylene (PTFE) membranes for guided tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* 1993;20:193-198.
6. Verardi S, Simion M. Management of the exposure of e-PTFE membranes in guided bone regeneration. *Pract Proced Aesthet Dent* 2007;19(2):111-117.
7. Barber HD, Lignelli J, Smith BM, Bartee BK. Using a dense PTFE membrane without primary closure to achieve bone and tissue regeneration. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(4):748-752.
8. Moore JW, Brreke JH. Foreign body giant cell reaction related to placement of tetracycline-treated polylactic acid: Report of 18 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1990;48:808-812.
9. Schmitz JP, Lemke RR, Zardeneta G, Hollinger JO, Milam SB. Isolation of particulate degradation debris 1 year after implantation of Guidor membrane for guided bone regeneration: case report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000;58:888-893.
10. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* 1984;11:494-503.
11. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1988;81:672-676.
12. Kostopoulos L, Karring T. Guided bone regeneration in mandibular defects in rats using a bioresorbable polymer. *Clinical Oral Implants Research* 1994a;5:66-74.
13. Kostopoulos L, Karring T. Augmentation of the rat mandible using the principle of guided tissue regeneration. *Clinical Oral Implants Research* 1994b;5:75-82.
14. Kostopoulos L, Karring T, Uruguchi R. Formation of jaw bone tuberosities using Guided Tissue Regeneration. An experimental study in the rat. *Clinical Oral Implants Research* 1994;5:245-253.
15. Dahlin C, Sennerby L, Lekholm U, Linde A, Nyman S. Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: An experimental study in rabbits. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* 1989;42:606-609.
16. Warren K, Gotfredsen K, Hiorthing-Hansen E, Karring T. Guided tissue regeneration ensures osseointegration of dental implants placed into extraction sockets. An experimental study in monkeys. *Clinical Oral Implants Research* 1991;2:166-171.
17. Seibert J, Nyman S. Localized ridge augmentation in dogs. A pilot study using membranes and hydroxylapatite. *Journal of Periodontology* 1990;61:157-165.



18. Roos-Jansaker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Surgical Treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol* 2007;34(7):625-632.
19. Hugoson A, Ravalid N, Fornell J, Johard G, Teiwik A, Gottlow J. Treatment of class II furcation involvements in human with bioresorbable and nonresorbable guided tissue regeneration barriers. A randomized multicenter study. *Journal of Periodontology* 1995;66:624-634.
20. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti M. Long term stability of clinical attachment following guided tissue regeneration and conventional therapy. *Journal of Clinical Periodontology* 1996a;23:106-111.
21. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti M. Periiodantal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 1996b;67:217-223.
22. Kohal RJ, Trejo PM, Wirsching C, Hurzeler MB, Caffesse RG. Comparison of bioabsorbable and bioinert membranes for guided bone regeneration around non-submerged implants. An experimental study in the mongrel dog. *Clinical Oral Implants Research* 1999;3:226-237.
23. Chou AM, Sae-Lim V, Huttmacher DW, Lim TM. () Tissue engineering of a periodontal ligament-alveolar bone graft construct. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21(4):526-534.
24. Wechsler S, Fehr D, Molenberg A, Raeber G, Schense JC, Weber FE. A novel, tissue occlusive poly(ethylene glycol) hydrogel material. *J Biomed Mater Res A* 2007; [Epub ahead of print].
25. Hench LL. () An investigation of bonding mechanism at the interface of prosthetic materials. Report N° 3 1972.
26. Hockers T, Abensur D, Valentini P, Legrand R, Hammerle CH. The combined use of bioresorbable membranes and xenografts or autografts in the treatment of bone defects around implants. A study in beagle dogs. *Clinical Oral Implants Research* 1999;6:487-498.
27. Garret S, Loos B, Chamberlain D, Egelberg J. Treatment of intraosseous defects with a combined adjunctive therapy of citric acid conditioning, bone grafting and placement of Collagenous membrane. *Journal of Clinical Periodontology* 1988;15:383-389.
28. Matrisian LM. The matrix degrading metalloproteinases. *Bioessays* 1992;14:455-463.
29. Kowashi Y, Jaccard F, Cimasoni G. Increase of free collagenase and neutral protease activities in the gingival crevice during experimental gingivitis in man. *Archives of Oral Biology* 1979;24:645-650.
30. Villela B, Cogen RB, Bartolucci AA, Birkedal-Hansen H. Collagenolytic activity in crevicular fluid from patients with chronic adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and gingivitis, and from healthy control subjects. *Journal of Periodontology Research* 1987;22:381-389.
31. Hyder P, Dowell P, Sing G, Dolby A. Freeze-dried, cross-linked bovine type I collagen: analysis of properties. *Journal of Periodontology* 1992;63:182-186.
32. Minabe M. A critical review for the biological rationale for guided tissue regeneration. *Journal of Periodontology* 1991;62:171-179.
33. Quteish D, Dolby AE. Immune responses to implanted human collagen graft in rats. *Journal of Periodontology Research* 1991;26:114-121.
34. Miller N, Penaud J, Foliguet B, Membre H, Ambrosini P, Plombas M. Resorption rates of 2 commercially available bioresorbable membranes. A histomorphometric study in a rabbit model. *Journal of Clinical Periodontology* 1996;23:1051-1059.
35. Van Swol RL, Ellinger R, Pfeifer J, Barton NE, Blumenthal N. Collagen membrane barrier therapy to guided regeneration in class II furcation in human. *Journal of Periodontology* 1993;64:622-629.
36. Schwab F, Herten M, Ferrari D, Wieland M, Schmitz L, Engelhardt E, Becker J. Guided bone regeneration at dehiscence-type defects using biphasic hydroxyapatite+beta tricalcium phosphate (Bone Ceramic [R]) or a collagen-coated natural bone mineral (BioOss Collagen [R]: an immunohistochemical study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007 Dec;36(12):1198-206.
37. Robert P, Frank R. Periodontal guided regeneration with a new resorbable polylactic acid membrane. *Journal of Periodontology* 1994;65:414-422.
38. Laurell L, Falk H, Fornell J, Johard G, Gottlow J. Clinical use of a bioresorbable matrix barrier guided tissue regeneration therapy. Case series. *Journal of Periodontology* 1994;65:967-975.
39. Kohal RJ, Hurzeler MB. Bioresorbable barrier membranes for guided bone regeneration around dental implants. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2002;12:1222-1229.
40. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Nedic M, Vasilic N, Wolinsky LE, Kenney EB. A controlled re-entry study on the effectiveness of bovine porous bone mineral used in combination with a collagen membranes of porcine origin in the treatment of intrabony defects in humans. *Journal of Clinical Periodontology* 2000;12:889-896.
41. Nociti FH Jr, Machado MA, Stefani CM, Sallum EA, Sallum AW. Absorbable versus nonabsorbable membranes and bone grafts in the treatment of ligature-induced periodontal defects in dogs. Part I. A clinical investigation. *Clinical Oral Implants Research* 2001;2:115-120.
42. Von Arx T, Cochran DL, Schenk RH, Buser D. Evaluation of a prototype trilayer membrane (PTLM) for lateral ridge augmentation: an experimental study in the canine mandible. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* 2002;2:190-199.
43. Hartman GA, Arnold RM, Mills MP, Cochran DL, Melloing JT. Clinical and histologic evaluation of anorganic bovine bone collagen with or without a collagen barrier. *International Journal Periodontics Restorative Dentistry* 2004;2:127-135.
44. Asikainen AJ, Pelto M, Nojonen J, Kellomaki M, Pihlajamaki H, Lindqvist C, Suuronen R. In vivo degradation of poly(DTE carbonate) membrane. Analysis of the tissue reactions and mechanical properties. *J Mater Sci Mater Med* 2007 [Epub ahead of print].
45. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893-899.
46. Burchardt H. (1983) The biology of bone graft repair. *Clinical Orthop Rel Res* 1983;4:28-42.
47. Piattelli A. Biomateriali utilizzati in rigenerazione ossea: risultati istologici. *Implantologia Orale* 2003;4:77-80.
48. Gielkens PF, Bos RR, Raghoobar GM, Stegenga B. Is there evidence that barrier membranes prevent bone resorption in autologous bone graft during the healing period? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22(3):390-398.

- 
49. Quattlebaum JB, Melloing JT. Antigenicity of freeze-dried cortical bone allograft in human periodontal osseous defects. *Journal of Periodontology* 1988;59(6):394-7.
 50. Whittaker JM, James RA, Lozada J, Cordova C. Histological response ena clinical evaluation of heterografts and allografts material in elevation of the maxillary sinus floor for the preparation of the endosteal dental implant sites. *Journal of Oral Implantology* 1989;2:141-144.
 51. Kubler N, Reuther J, Kircher T, Seblad W. Osteoinductive, morphologic and biomechanical properties of autolyzed antigen extracted allogenic human bone. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 1993;51, 1346-1357
 52. Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. Bone apposition onto oral implant in the sinus area filled with different grafting materials. A histological study in beagle dogs. *Clinical Oral Implants Research* 1995;2:115-120.
 53. Becker W, Schenk R, Higuchi K. Variation in bone regenerations adjacent to implants augmented with barrier membranes alone or with demineralized freeze-dried bone or autologous grafts: a study in dogs. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* 1995;2:143-154.
 54. Frost DE, Fonseca RJ, Burkers EJ. Healing of interpositional allogenic Lyophilized Bone grafts following total maxillary osteotomy. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 1982;40: 776-786.
 55. Raymond AY, Sotirios V. Comparative evaluation of decalcified and non-decalcified freeze-dried bone allograft in Rhesus monkeys. I. Istologic findings. *Journal of Periodontology* 2005 Jan;76(1):57-65.
 56. Carlson E. The potential for HIV trasmission through allogenic bone a review of risk and safety. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1995;80:17-23.
 57. Marx RE, Carlson E. Creutzfeldt-Jakob disease from allogenic dura : a review of risk and safety. *Journal of Oral Maxillofacial* 1991;49:272-275.
 58. Hammerle Ch, Lang NP. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clinical Oral Implants Research* 2001;1:9-18.
 59. Hurzeler MB, Kohal RJ, Naghshbandi J, Mota LF, Conradt J, Hutmacher D, Caffesse RG. Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 1998;27:315-320.
 60. Zitzemann NU, Naef R, Schaerer P. Guided bone regeneration and augmentation in implant surgery, using Bio-Oss together with the membrane tecnique. *Deutsche Zahnartzliche Zeitschrift* 1996;6:844-52.
 61. Zitzemann NU, Naef R, Schupbach P, Schaerer P. Immediate or delayed immediate implantation versus late implantation when using the principles of guided bone regeneration. *Implantologie* 1997;27:49-61.
 62. Johannes FH. Risk of trasmission of agents associated with Creutzfeldt-Jakob and Bovine Spongiform Encephalopathy. *Plastic and reconstructive surgery* 1999;4: 1324.
 63. Bertoli D, Suffritti G. È privo di rischio l'impiego di materiale eterologo? *Implantologia orale* 2000;4:31-35.
 64. Hallman M, Lundgren S. Histologic analysis of clinical biopsies taken 6 months and 3 years after maxillary sinus floor augmentation with 80% bovine hidroxyapatite and 20% autogenous bone mixed with fibren glue. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 2001;3(2):87-96.
 65. Sommerland S, Mackenzie D, Johansson C, Atwell R. Guided bone augmentation around a titanium bone-anchored hearing aid implant in canine calvarium: an initial comparison of two barrier membranes. *Clin Implant Dent Relat Res* 2007;9(1):22-33.
 66. Bauer T.W. Muschler G.F. Bone graft Materials. *Clinical Orthop* 2000;371:10-27.
 67. Sasaoka K. An immunological study of tricalcium phosphate supplied by trhee different manufactures. *Journal Clin Lab Immunol* 1989;4:197-202.
 68. Zinner ID, Small SA. Sinus graft: using the maxillary sinus to support implants. *Journal Am Dent Ass* 1996;127:51-57.
 69. Coetzee AS. Regeneration of bone in the presence of calcium sulfate. *Arch Otolaryngol* 1980;106.405-409.
 70. Irrigary J. A study of atomic elements diffusion in coral after implantation in vivo. *Publication de Biomat Bordeaux France* 1987:241-248.
 71. Guillemin G. The use of coral as bone graft substitute. *Journal of Biomedical Materials Research* 1987;21:557-567.
 72. Chiroff RT. Tissue Ingrow of replanimeform implants. *Bio-med Mater Res* 1975;6:29-45.
 73. Martin RB. Effects of bone ingrowth on the strength and non invasive assessment of a coralline hidroxyapatite material. *Biomaterials* 1989;7:481-488.
 74. Atanasiou KA, Niederauer GG, Mauli C. (1996) sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid-polyglycolic acid copolymers. *Biomaterials* 1996;17:93-102.
 75. Lundgren D, Nyman S, Mathsen T, Isaksson S, Klinge B. Guided bone regeneration of cranial defect, using biodegradable barriers: an experimental pilot study in the rabbit. *Journal Craniomaxillofacial Surgery* 1992;6:257-260.
 76. Winet H, Hollinger JO. Incorporation of polylactide-plyglycolide in a cortical defect: neoosteogenesis a bone chamber. *Journal Biomed Mater Res* 1993;5:667-676.
 77. Miyamoto S, Takoaka K. Bone induction and bone repair by composites of bone morphogenetic protein and biodegradable synthetic polymers. *Ann. Chir. Gynaecol Suppl* 1993;207:69-75.
 78. Maeda H, Kasuga T. Control of silicon species released from poly(lactic acid)-plysiloxane hybrid membranes. *J Biomed Mater Res A* 2007; [Epub ahead of print].
 79. Lorenzoni M, Pertl C, Keil C, Wegscheider WA. Treatment of peri-implant defects with guided bone regeneration: a comparative clinical study with various membranes and bone grafts. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* 1998;5:638-646.
 80. Mattout P, Mattout C. Conditions for success in guided bone regeneration: retrospective study on 376 implant sites. *Journal of Periodontology* 2000;12:1904-1909.
 81. Stavropoulos F, Dahlin C, Ruskin JD, Johansson C. A comparative study of barrier membranes as graft protectors in the treatment of localized bone defects. An experimental study in a canine model. *Clinical Oral Implants Research* 2004;4:435-442.
 82. Von Arx T, Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Buser D. Lateral ridge augmentation using different bone fillers and barrier membrane application. A histologic and histomorphometric pilot study in the canine mandible. *Clinical Oral Implants Research* 2001;3:260-269.

84. Koyama Y, Kikuchi M, Edamura K, Nagaoka K, Tanaka S, Tanaka J, Takakuda K. Reconstruction of bone fenestration on mandiblar by the guided bone regeneration methods with beta-TCP/PLGC membranes. J Nanosci Nanotechnol 2007;7(3):859-861-

85. Pfeifer J, Van Swol RL, Ellinger R. Epithelial exclusion and tissue regeneration using a collagen membrane in chronic periodontal defects. An histologic study. International Journal of Periodantics & Restorative Dentistry 1989;9:263-273.



Mauro Labanca, Alessandro Leonida, Fabrizio Luigi Rodella

Natural or syntethic biomaterials in dentistry: science and ethic as criteria for their use

KEY WORDS: Guided bone regeneration, biomaterials, dentistry.

The constitution of a microenvironment for the growth and differentiation of new tissues in guided bone regeneration, need both of bioabsorbable barriers able to select the new cells and filling materials that preserve the biological architecture of the tissue. In this paper, we examined and analyzed different biomaterials. In particular we review the data about the biocompatibility, induction of immuneresponse, tissue reaction, resorption time, histological features and biological architecture preservation of different types of filling material and resorbable membranes. On the basis of biological data we didn't observe significant differences between the different materials, nevertheless we think that for ethic reason the synthetic materials could be useful because they showed a minor risk of inflammation and disease transmission.