

Επιτάχυνση και ενίσχυση της οστεοενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων. Σύγχρονες κατευθύνσεις

Γρηγόρης ΒΕΝΕΤΗΣ¹, Δημήτρης ΤΑΤΣΗΣ², Φλωρεντία ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ³, Χαράλαμπος ΣΥΜΕΩΝΙΔΗΣ³

Εργαστήριο Στοματικής & Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής Οδοντιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πλανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
(Διευθυντής: Καθηγητής Κ. Αντωνιάδης)

Acceleration and improvement of dental implants' osseointegration. Current perspectives

Gregory VENETIS, Dimitris TATSIS, Florentia STYLIANOU, Charalampos SYMEONIDIS

Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Dental School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece
(Head: Professor K. Antoniadis)

Βιβλιογραφική ανασκόπηση
Literature review

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Οι δυνατότητες επιτάχυνσης της οστεοενσωμάτωσης ή/και ενίσχυσης του περιεμφυτευματικού οστού είναι το αντικείμενο της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στο pubmed με λέξεις κλειδιά: accelerate, improvement, osseointegration για το διάστημα 2009-2013. Οι συνδυασμοί των ανωτέρω απέδωσαν α) 78 άρθρα για accelerate - osseointegration και β) 206 άρθρα για improvement - osseointegration. Μία συμπληρωματική βιβλιογραφική αναζήτηση για τις τεχνικές αύξησης του φρανιακού οστού για τα 10 τελευταία χρόνια, απέδωσε 457 άρθρα. Από τη συστηματική ανασκόπηση των παραπάνω άρθρων προκύπτει ότι:

- 1) Η κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση είναι η καλύτερα μελετημένη τεχνική αύξησης του οστού γύρω από εμφυτεύματα που τοποθετούνται σε πτωχό οστικό υπόβαθρο.
- 2) Η νέα τάση για την επεξεργασία της επιφάνειας των εμφυτευμάτων είναι με πιο ήπιες τεχνικές και με τη βοήθεια της νανοτεχνολογίας.
- 3) Η επικάλυψη της επιφάνειας των εμφυτευμάτων με συνθετικά ολιγοπεπτίδια ή/και ανόργανα άλατα ασβεστίου σε πολύ λεπτά στρώματα μπορεί να προκαλεί βιοχημική ενίσχυση της οστεοενσωμάτωσης.
- 4) Άλλες, μη βιοχημικές τεχνικές, εφαρμόζονται πειραματικά, κυρίως για την αποτροπή ή την επιβράδυνση της οστικής απώλειας γύρω από ένα εμφύτευμα.
- 5) Συστηματική χορήγηση αναστολέων της οστεοκλαστικής λειτουργίας όπως τα διφωσφονικά ή το στρόντιο φαίνεται να επιταχύνει την πρώιμη φάση της οστεοενσωμάτωσης.

Τα παραπάνω ευρήματα αποτελούν μια κατά προσέγγιση πρόγνωση για τη μελλοντική εξέλιξη της έρευνας της οστεοενσωμάτωσης και θέτουν ερευνητικά ερωτήματα για περαιτέρω μελέτη.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: οστεοενσωμάτωση, εμφυτεύματα, τεχνικές

SUMMARY: The possibility to accelerate osseointegration and/or to improve bone quality around an implant is the subject of the present literature review.

The following key words were searched on Pubmed: accelerate, improvement, osseointegration. The publication date span was set from 2009 to 2013. Combinations of the search terms retrieved the following results: a) accelerate and osseointegration: 78 papers; b) improvement and osseointegration: 206 papers. A supplementary search on the surgical techniques available for alveolar ridge augmentation for the last 10 years, found 457 papers. After a systematic review of the above papers the following are concluded:

1. Guided bone regeneration (GBR) is the most thoroughly examined technique of bone growth around a dental implant placed into a poor alveolar bone.
 2. The dental implants' surface treatment trends aim to less invasive and more sophisticated techniques, with the use of nanotechnology.
 3. Implant surface coating with adhesion peptides and/or inorganic calcium compounds in thin layers may amplify the biochemistry of osseointegration.
 4. Other, non-biochemical methods, are being tested experimentally to inhibit or decrease the alveolar bone loss around an implant and finally
 5. The systemic administration of osteoclastic inhibitors, such as bisphosphonates or strontium seems to accelerate the initial stage of osseointegration.
- These findings represent an approximate prediction for the future development of osseointegration research and pose research questions for further study.

KEY WORDS: osseointegration, implants, techniques

¹Επίκ. Καθηγητής ΣΓΠΧ ΑΠΘ

²Οδοντίατρος, Φοιτητής
Ιατρικής Παν/μίου
Θεσσαλίας

³Φοιτητές Οδοντιατρικής
ΑΠΘ

Παρελήφθη: 25/5/2013 - Έγινε δεκτή: 10/11/2013

Paper received: 25/5/2013 - Accepted: 10/11/2013

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων είναι κλινικός όρος που σε ιστολογικό επίπεδο αντιστοιχεί στη στενή επαφή μεταξύ του οστού και του εμφυτεύματος έτσι που ο μεταξύ τους χώρος να μη ξεπερνά τα 40μμ, χωρίς παρεμβολή συνδετικού ιστού (Moon και συν. 1999). Ωστόσο η σχέση αυτή δεν είναι δυνατό να επιβεβαιωθεί κλινικά για όλη την έκταση της επιφάνειας του εμφυτεύματος. Επομένως, στην πράξη, ως οστεοενσωμάτωση θεωρείται η επίτευξη της παραπάνω σχέσης για τόση επιφάνεια ώστε να μην υπάρχει μακροσκοπική κινητικότητα ούτε ενόχληση κατά την επίκρουση. Χωρίς να είναι επαρκώς αποδεδειγμένο, αυτό πιστεύεται ότι προϋποθέτει την στενή επαφή οστού-εμφυτεύματος σε περίπου 80% της επιφάνειας του τελευταίου (Bränemark, 1983). Ο απαιτούμενος χρόνος για την οστεοενσωμάτωση ενός εμφυτεύματος ποικίλει σημαντικά εξαρτώμενος από πολλούς παράγοντες όπως η αρχική σταθερότητα, ο σχεδιασμός του εμφυτεύματος, η τοπική κατάσταση του οστού, η γενική μεταβολική κατάσταση του ασθενούς (Bränemark, 1983, Smith, 1985). Η βράχυνση του χρόνου αυτού που αποτέλεσε και αποτελεί επιδίωξη πολλών ερευνητικών προσπαθειών, είναι και σταθερή επιθυμία των ασθενών και επομένως καθημερινό κλινικό πρόβλημα των εμφυτευματολόγων.

Η συντόμευση της οστεοενσωμάτωσης αλλά και η βελτίωσή της, υπό την έννοια της αύξησης της επιφάνειας του εμφυτεύματος που κατά το χρόνο της φόρτισης αυτού έχει οστεοενσωματωθεί, καθώς και η ενδεχόμενη βελτίωση των μηχανοβιολογικών ιδιοτήτων του οστού που περιβάλλει ένα εμφύτευμα, είναι το αντικείμενο της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η προστή Αγγλόφωνη βιβλιογραφία διερευνήθηκε, ταξινομήθηκε, ανασκόπηθηκε κατά ομάδες και συζητείται.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στο pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) για το διάστημα 2009-2013, με λέξεις κλειδιά: accelerate, improvement και osseointegration. Τα κριτήρια συμπερίληψης στην ανασκόπηση ήταν τα ακόλουθα: 1) οι κλινικές μελέτες (σειρών ή περιπτώσεων ασθενών) να αφορούν οδοντικά εμφυτεύματα και όχι άλλες οστικές προθέσεις, 2) οι πειραματικές μελέτες να αφορούν οποιοδήποτε τύπο οστικής πρόθεσης και 3) τα άρθρα να είναι στην Αγγλική γλώσσα. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: 1) οι μελέτες να μην είναι σχετικές με τη φόρτιση των εμφυτευμάτων (προσθετική) και 2) να μην είναι παλαιότερες από το 2009 (έτος δημοσίευσης). Η πιλοτική αναζήτηση απέφερε ένα μεγάλο αριθμό άρθρων που σχετίζονταν με τις χειρουργικές τεχνικές αύξησης της φανιακής απόφυσης και λιγότερα που σχετίζονταν με άλλους τρόπους βελτίωσης της οστεοενσωμάτωσης.

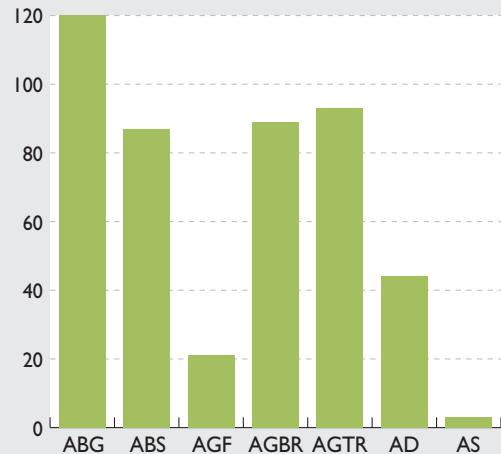
INTRODUCTION

Osseointegration of implants is the clinical term corresponding histologically to the close contact of the bone and the implant so that the space between them does not exceed 40mm, without interference of connective tissue (Moon et al. 1999). However, this relationship cannot be clinically confirmed for the entire surface area of the implant. Thus, practically, osseointegration is the achievement of the above relationship so that there is no visual mobility or discomfort to percussion. Without being sufficiently established, it is believed that it requires close bone-implant contact in about 80% of the surface of the latter (Bränemark, 1983).

The time required for osseointegration of an implant varies considerably depending on several factors as initial stability, implant design, the local state of the bone and general metabolic status of the patient (Bränemark 1983, Smith 1985). Shortening of this time has been pursued by many research efforts and is also an intense request of patients and therefore an everyday clinical problem for implantologists.

Accelerating and improving osseointegration, by means of increasing the surface of the implant that has "integrated" into the bone at the time of loading, as well as the possible improvement of biomechanical properties for bone surrounding an implant is the aim of the current

Διάγραμμα 1/Diagram 1



ABG(alveolar bone grafting), ABS(alveolar bone substitutes), AGF(alveolar growth factors), AGBR(alveolar guided bone regeneration), AGTR(alveolar guided tissue regeneration), AD(alveolar distraction), AS(alveolar splitting).

Αποτελέσματα βιβλιογραφικής αναζήτησης στη δεκαετία 2002-2012 για τις χειρουργικές τεχνικές αύξησης της φανιακής απόφυσης.

Results obtained from literature search in the decade 2002-2012 for alveolar augmentation surgical techniques

Προκειμένου να μειωθούν οι προς μελέτη παράμετροι και για την καλύτερη ομογενοποίησή τους, μια δεύτερη αναζήτηση έγινε σε βάθος 10ετίας (2002-2012), ώστε να μελετηθούν οι χειρουργικές τεχνικές χωριστά και στη συνέχεια να αποκλειστούν από τη βασική αναζήτηση. Στη δεύτερη αυτή αναζήτηση οι λέξεις κλειδιά ήταν οι ακόλουθες ομάδες: alveolar- bone grafting- implant, alveolar- bone substitutes- implant, alveolar- growth factors- implant, alveolar- distraction- implant, alveolar- guided bone regeneration- implant, alveolar-guided tissue regeneration-implant και alveolar- splitting-implant. Τέλος, στην πρώτη (βασική) αναζήτηση προστέθηκε ένα ακόμη κριτήριο αποκλεισμού: 3) τα άρθρα να μην αφορούν σε χειρουργικές τεχνικές. Συνολικά πραγματοποιήθηκαν δύο παράλληλες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, μία για τις χειρουργικές τεχνικές που βοηθούν την οστεοενσωμάτωση και μία άλλη για κάθε άλλο τρόπο βελτίωσης της οστεοενσωμάτωσης που δεν σχετίζεται με χειρουργική τεχνική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι συνδυασμοί των παραπάνω όρων αναζήτησης απέδωσαν τους εξής αριθμούς άρθρων ανά ομάδα: α1) accelerate και osseointegration: 78 άρθρα, α2) improvement και osseointegration: 206, β1) alveolar- bone grafting: 120, β2) alveolar- bone substitutes: 87, β3) alveolar-growth factors: 21, β4) alveolar- distraction: 44, β5) alveolar- guided bone regeneration: 89, β6) alveolar- guided tissue regeneration: 93, β7) alveolar- splitting: 3. Η κατανομή των άρθρων στις κατηγορίες β1 -β7 φαίνεται παραστατικά στο Διάγραμμα 1. Η εφαρμογή των τριών κριτηρίων αποκλεισμού στην κατηγορία άρθρων α1 και α2 απέδωσε τελικά 136 άρθρα που είχαν ως αντικείμενο την επιπάχυνση ή την ενίσχυση της οστεοενσωμάτωσης με διάφορες μεθόδους, που δεν σχετίζονταν με τη χειρουργική τεχνική τοποθέτησης. Για να μπορέσουν να μελετηθούν συστηματικά, αυτά τα άρθρα ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες πέντε ομάδες: 1) Η εφαρμογή βιοφυσικών μεθόδων (μη χειρουργικών και μη φαρμακευτικών) για επίταση της οστεοενσωμάτωσης, 2) Η τοπική και συστηματική χρήση φαρμάκων όπως τα διφωσφονικά και το στρόντιο, 3) Η επικάλυψη του εμφυτεύματος με οργανικά και ανόργανα υλικά, 4) Η επεξεργασία της επιφάνειας του τιτανίου και 5) Διάφορες άλλες μέθοδοι που εμφανίζονται σποραδικά και μεμονωμένα στη βιβλιογραφία, δεν μπορούν να θεωρηθούν ερευνητική τάση και γι αυτό δεν εξετάζονται στην παρούσα ανασκόπηση. Το πλήθος των άρθρων για καθεμιά από αυτές τις ομάδες φαίνεται παραστατικά στο Διάγραμμα 2.

Από το σύνολο της ανασκοπούμενης βιβλιογραφίας ελέγχθηκαν πρώτα οι ανασκοπήσεις και στη συνέχεια τα υπόλοιπα άρθρα και αξιολογήθηκαν ανάλογα με το επίπεδο αξιοπιστίας τους.

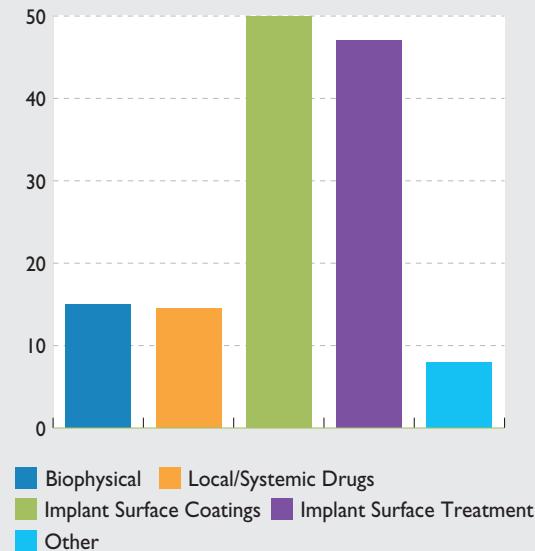
literature review. The accessible recent English literature has been searched, classified, reviewed in groups and is discussed.

METHODOLOGY AND SEARCHING CRITERIA

The following key words were searched in combinations on Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/>): accelerate, improvement, osseointegration, for the period 2009-2013. The inclusion criteria for this review were: 1) clinical studies (case series or patients) should be related to dental implants and no other bone prostheses, 2) experimental studies could include any type of bone prosthesis and finally, 3) the language of papers should be English. Exclusion criteria were: 1) studies relevant to implant loading (prosthodontics) and 2) publication year before 2009. The pilot search yielded a large number of articles related mostly to surgical techniques for alveolar bone augmentation and a minority of articles considering other ways of improving osseointegration.

Aiming to reduce and better homogenize the study parameters, a second search with a time span of 10 years (2002-2012) was performed, to examine the surgical techniques separately and then to exclude them from the basic search. In this second search the key words

Διάγραμμα 2/Diagram 2



Μέθοδοι επιπάχυνσης και ενίσχυσης της οστεοενσωμάτωσης όπως εμφανίζονται στη βιβλιογραφία από το 2009 ως το 2013.

Methods for acceleration and improvement of osseointegration as appear in literature from 2009 to 2013.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Χειρουργικές τεχνικές βελτίωσης της οστεοενσωμάτωσης

Η αύξηση των διαστάσεων της φατνιακής απόφυσης προκειμένου να δεχτεί εμφυτεύματα είναι τεχνικά δυσκολότερη από όσο φαίνεται, για αυτό και έχουν αναπτυχθεί τόσο πολλές τεχνικές για την επίτευξή της ενώ αρκετές είναι και οι ανασκοπήσεις των τεχνικών αυτών τα τελευταία χρόνια (Oikarinen και συν. 2003, Chiapasco και συν. 2006, Aghaloo και Moy, 2007). Από τη μελέτη των δημοσιεύσεων που σχετίζονται με την χειρουργική τεχνική για τη βελτίωση της οστεοενσωμάτωσης, προκύπτει ότι α) η κατευθυνόμενη ιστική (ή οστική) αναγέννηση (KIA) και β) η οστική μεταμόσχευση (αυτομεταμόσχευση ή χρήση μοσχευμάτων εμπορίου, με ή χωρίς αυξητικούς παράγοντες), είναι οι καλύτερα μελετημένες τεχνικές αύξησης της φατνιακής απόφυσης προκειμένου να δεχτεί αυτή εμφυτεύματα. Η διστατική οστεογένεση ως άλλη αυξητική τεχνική, παρουσιάζεται πολύ λιγότερο σε εργασίες έναντι των δύο προηγούμενων.

Η παράλληλη χρήση αυξητικών παραγόντων στην οστική μεταμόσχευση αποτελεί ακόμη σημείο διχογνωμίας στη βιβλιογραφία. Ειδικά η χρήση πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος (PRP) ήταν για μεγάλο διάστημα ιδιαίτερα δημοφιλής, ωστόσο τα τελευταία χρόνια υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα αποτελέσματά της είναι πενιχρά (Wiltfang και συν. 2004), ενώ ανάλογη τάση διαμορφώθηκε και για τους συνθετικούς αυξητικούς παράγοντες. Στην παρούσα ανασκόπηση, οι αυξητικοί παράγοντες δεν θεωρήθηκαν ξεχωριστή αυξητική των διαστάσεων τεχνική, αλλά συνεξετάζονται με την οστική μεταμόσχευση. Παρουσιάζονται όμως στο υποκεφάλαιο για την επεξεργασία της εμφυτευματικής επιφάνειας (βλ. 4,α).

Πρέπει να σημειωθεί ότι στις πρώτες δύο από τις παραπάνω τεχνικές η διάκριση των περιπτώσεων στη βιβλιογραφία έχει δυσκολίες, καθώς η KIA γίνεται σχεδόν πάντα σε συνδυασμό με οστική μεταμόσχευση, αλλά και αντιστρόφως. Εξάλλου, ακόμη και στις περιπτώσεις χρήσης μοσχευμάτων χωρίς μεμβράνη, το περιόστεο καθαυτό αποτελεί φραγμό έναντι των μη οστεογενετικών ιστών (Weng και συν. 2000). Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, ως μεταμόσχευση θεωρείται η χρήση ενθέτων ή επενθέτων μονοπαγών μοσχευμάτων (blocks) χωρίς τη χρήση μεμβράνης, έτσι ώστε να διακρίνεται η μεταμόσχευση από την κατευθυνόμενη αναγέννηση. Εξάλλου η οστική μεταμόσχευση με σύνθετους αγγειούμενους κρημνούς δεν συμπεριελήφθη στη μελέτη, καθώς αποτελεί μείζονα αποκαταστατική μέθοδο μεν, αλλά δεν σχετίζεται άμεσα με τη βελτίωση της οστεοενσωμάτωσης.

Ο ακριβής υπολογισμός της επιτυχίας καθεμιάς από τις μεθόδους που φαίνονται στο Διάγραμμα 1 είναι εξαιρετικά δυσχερής, γιατί μεταξύ των συγγραφέων ποικίλουν τα ποσοστά, τόσο της επιτυχίας της μεθόδου καθαυτής,

used were: alveolar- bone grafting- implant, alveolar- bone substitutes- implant, alveolar- growth factors- implant, alveolar- distraction- implant, alveolar- guided bone regeneration- implant, alveolar- guided tissue regeneration- implant, alveolar- splitting- implant.

Finally, in the first (basic) search another exclusion criterion was added: 3) articles should not be related to surgical techniques. Two parallel literature reviews were performed, one for surgical techniques that improve osseointegration and another one concerning any other way to improve osseointegration, apart from the surgical technique.

RESULTS

Combinations of the key words yielded the following numbers of articles: a1) 78 for accelerate- osseointegration, a2) 206 for improvement- osseointegration, b1) 120 for alveolar- bone grafting b2) 87 for alveolar- bone substitutes, b3) 21 for alveolar- growth factors, b4) 44 for alveolar- distraction, b5) 89 for alveolar- guided bone regeneration, b6) 93 for alveolar- guided tissue regeneration and b7) 3 for alveolar- splitting. The distribution of articles in categories b1 - b7 is shown in Diagram I.

The application of the three exclusion criteria in categories a1 and a2 ultimately yielded 136 articles that subjected the acceleration and improvement of osseointegration with various methods that were not related to the surgical placement techniques. In order to systematically study these articles, they were classified into five groups: 1) The application of biophysical methods (non-surgical and non-pharmaceutical) for intensification of osseointegration, 2) The local and systemic use of drugs such as bisphosphonates and strontium, 3) The implant coating with organic and inorganic materials, 4) The titanium surface treatment and finally 5) Various other methods appearing sporadically and individually in the literature that cannot be considered a tendency in research and therefore are not further mentioned in this review. The articles on each of these groups appear in Diagram 2. Out of the total searched literature, reviews were firstly analyzed followed by the remaining articles, as evaluated according to the level of reliability (level of evidence).

DISCUSSION

Surgical techniques for improvement of osseointegration

Dimensions augmentation of the alveolar crest to become suitable to receive dental implants, is technically harder than it looks, thus a lot of different techniques have developed for this purpose. Additionally, several literature reviews on these techniques have been published recently (Oikarinen et al. 2003, Chiapasco et al. 2006, Aghaloo and Moy, 2007). Study of publications related to the surgical technique for improving osseointe-

όσο και του χρόνου ζωής των εμφυτευμάτων που τοποθετούνται στην θέση της αύξησης. Επίσης η άνω και η κάτω φατνιακή απόφυση έχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους και ορισμένοι ερευνητές τις μελετούν χωριστά (Aghaloo και Moy, 2007). Σε αδρές γραμμές πάντως αναφέρεται ότι η ΚΙΑ είναι επιτυχής σε ποσοστά 60-100% και τα εμφυτεύματα που τοποθετούνται μετά από αυτήν έχουν πενταετή επιβίωση που ξεπερνά το 93% (Chiapasco και συν. 2006). Στην οστική μεταμόσχευση αποδίδονται κάπως ψηλότερα ποσοστά επιτυχίας (υπό την έννοια ότι τα οστικά blocks αυξάνουν περισσότερο τις διαστάσεις της φατνιακής απόφυσης), αλλά τα ποσοστά επιβίωσης των εμφυτευμάτων είναι σημαντικά μικρότερα, ιδιαίτερα όταν το υλικό είναι αλλοπλαστικό (Chiapasco και συν. 2006, Aghaloo και Moy, 2007). Στις υπόλοιπες τεχνικές αύξησης (διατατική οστεογένεση και διάσχιση της φατνιακής απόφυσης) αποδίδονται ψηλά ποσοστά επιτυχίας, αλλά τόσο ο αριθμός των μελετών, όσο και ο αριθμός των εμφυτευμάτων που εξετάζονται σε αυτές είναι κατά πολύ μικρότερος των δύο προηγουμένων, ώστε δεν μπορεί να γίνει αξιόπιστη σύγκριση μεταξύ τους (Vega και Bilbao, 2010). Τέλος, στην κατηγορία των οστικών υπόκαταστάτων και των αυξητικών παραγόντων υπάρχει σημαντική ανομοιογένεια αλλά και επικάλυψη στο αντικείμενο έρευνας (π.χ. πλάσμα πιλούσιο σε αιμοπετάλια) καθιστώντας την εξαγωγή συμπερασμάτων για το αποτελεσματικότερο και ασφαλέστερο μέσο αύξησης της φατνιακής απόφυσης εξαιρετικά δύσκολη (Arora και συν. 2010, Boeckel και συν. 2012).

Η διαχείριση της ατροφικής φατνιακής απόφυσης στην εμφυτευματολογία έχει απασχολήσει τόσο εκτενώς την βιβλιογραφία γιατί είναι ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα. Η ανάπτυξη διαφορετικών χειρουργικών τεχνικών οφείλεται στο ότι συχνά η λύση αυτού του προβλήματος είναι εξαιτικού μένενη.

Μη παρεμβατικές και μη φαρμακευτικές μέθοδοι βελτίωσης της οστεοενσωμάτωσης

Η βελτίωση του οστού που περιβάλει ένα εμφύτευμα, μετά την τοποθέτησή του, αποτελεί άλλο ένα αντικείμενο ερευνών. Σε αυτή την κατηγορία μελετών προεξάρχει η χρήση υπερήχων χαμηλής έντασης, οι οποίοι έχουν μελετηθεί αρκετά ως προς την επίδρασή τους στην οστεογένεση, πολλά όμως σημεία παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα (Hsu και συν. 2011, Liu και συν. 2012). Θεωρείται ότι ευνοούν την προσκόλληση των οστεοβλαστών με ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης (Yang και συν. 2005), αυξάνουν την αγγειογένεση (Wang και συν. 2004), επάγουν ενζυμικά συστήματα (Hsu και συν. 2011) και γενικά το μεταβολισμό, καθώς ανεβάζουν κατά περίπου 1° C την τοπική θερμοκρασία, μετατρέποντας τη μηχανική ενέργεια σε θερμική (Wu και συν. 1990, Li και συν. 2008). Προτείνεται η χρήση συχνοτήτων κοντά στο 1MHz και έντασης γύρω στο 0,1 W/cm²

gration, reveals that a) the guided tissue (bone) regeneration (GBR) and b) bone transplantation (autotransplantation or grafts used with or without growth factors) are the very well-documented techniques for alveolar ridge augmentation in implantology. Distraction osteogenesis is a more recent augmentation method, appearing much less in the literature than the two previous techniques.

The use of growth factors along with bone grafting, is still debatable in literature. Especially platelet-rich-plasma (PRP) gained wide popularity for years, but recent evidence show that its effect is rather poor (Wiltfang et al. 2004). Growth factors in this review, have not been considered as a distinctive technique for augmentation, but were studied together with bone grafting. They are presented separately as implant surface coating (see 4.a). Regarding the first two techniques, the distinction between papers in the literature seems difficult, since GBR almost always is performed in combination with the use of grafts and vice versa. Furthermore, even in bone grafting without the additional use of membranes, periosteum itself is a barrier against non-osteogenic tissues (Weng et al. 2000). However, in the present study, the use of blocks as onlays or inlays (interpositional grafts) without the use of a membrane are considered as grafting, so as to clearly distinguish grafting from guided regeneration in which membranes are applied. Bone transplantation with vascularized flaps, although major reconstructive procedure, is not closely related to enhancement of osseointegration, though was excluded from the study.

The estimation of success rate of each method (Diagram 1), is very difficult, since the results vary considerably among authors in both parameters i.e. the success rate of the augmentation technique itself and the on-site implants' lifetime. Additionally, the mandibular and maxillary alveolar bone are significantly different and some authors are studying them separately (Aghaloo and Moy, 2007). In general terms, however, it is stated that the GBR is successful in about 60-100% of the cases and implants placed with GBR have a five year survival of over 93% (Chiapasco et al. 2006). For bone grafting, success rates seem somewhat higher than GBR (meaning that bone blocks increase more the dimensions of the alveolar ridge), but the survival rate of implants placed in bone grafts is significantly smaller, especially when these are alloplastic material (Chiapasco al. 2006, Aghaloo and Moy, 2007). High success rates are reported for the remaining growth techniques (distraction osteogenesis and splitting the alveolar ridge), but both the number of studies and the number of implants examined in these, are much fewer than the previous two, so as no reliable comparison between augmentation techniques can be performed (Vega and Bilbao, 2010). Finally, regarding the categories of bone substitutes and growth factors, there is considerable heterogeneity or overlap between them

για 10' την ημέρα (Hsu και συν. 2011) ή 1.5MHz και 40 mW/cm² αντίστοιχα, για τον ίδιο χρόνο εφαρμογής, 2 φορές την ημέρα, για 3 εβδομάδες (Liu και συν. 2012). Με τους ίδιους μηχανισμούς πιστεύεται ότι επάγουν την οστεογένεση και χαμηλότερης συχνότητας δονήσεις. Σε σχετικές πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι δονήσεις με συχνότητα 120 Hz ή και μικρότερη στις οποίες όμως το φορτίο δεν ξεπερνά τα 3gr πιθανόν να έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στην οστεοενσωμάτωση εμφυτευμάτων (Zhao και συν. 2009, Ogawa και συν. 2011). Ένα κοινό μονοπάτι που πιθανόν να επάγεται με όλων των συχνότητών τις δονήσεις (από 130 Hz ως 1 MHz) είναι η ενεργοποίηση των πιεζοηλεκτρικών ιδιοτήτων του οστού (Cochran και συν. 1988, Liu και συν. 2012).

Οι ανωτέρω ιδιότητες είναι ο στόχος και της ηλεκτρικής διέγερσης της οστεοενσωμάτωσης (Song και συν. 2009, Nagai και συν. 2012). Έχει αποδειχθεί ότι τα οστεοκύτταρα έχουν ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα που μοιάζει με αυτή των νευρικών κυττάρων (Sims και Dixon, 1989) και η οστική αναγέννηση σχετίζεται με ηλεκτρορηνητικό μικροπεριβάλλον. Πολυάριθμες έρευνες τις τελευταίες δεκαετίες, τόσο στα ορθοπεδικά όσο και στα οδοντικά εμφυτεύματα που προσπαθούν να επιταχύνουν και να εντείνουν με τον τρόπο αυτό την οστεογένεση γύρω από εμφυτευματικά υλικά, αναφέρουν μέτρια αποτελέσματα (Song και συν. 2009, Isaacson και συν. 2009, Nagai και συν. 2012). Επομένως η κλινική εφαρμογή των παραπάνω μεθόδων δε διαφαίνεται άμεσα, μεταξύ άλλων και διότι δεν έχει ιδιαίτερο εμπορικό ενδιαφέρον.

Συστηματική χορήγηση φαρμάκων για βελτίωση της οστεοενσωμάτωσης

Τα διφωσφονικά είναι γνωστά στην οδοντιατρική κοινότητα σχεδόν μόνο από τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους. Στη σχετική με τα οδοντικά εμφυτεύματα βιβλιογραφία, λόγω του πολύ σοβαρού προβλήματος της οστεονέκρωσης από διφωσφονικά, το βασικό ερώτημα είναι αν η λήψη τους είναι ή όχι παράγοντας κινδύνου για αποτυχία των εμφυτευμάτων (Zadik και συν. 2012, Ayan και συν. 2012). Ωστόσο στην ορθοπεδική, που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά, είχε από νωρίς εστιαστεί το ερευνητικό ενδιαφέρον στην πιθανότητα ενίσχυσης της οστεοενσωμάτωσης ορθοπεδικών προθέσεων (Kitsugi και συν. 1995). Ακολουθώντας την τάση της έρευνας από το χώρο της ορθοπεδικής, ορισμένοι ερευνητές μελέτησαν το ενδεχόμενο θετικής επίδρασης των διφωσφονικών στην ενσωμάτωση οδοντικών εμφυτευμάτων, βασικά σε πειραματόζωα (Kim και συν. 2011, Back και συν. 2012, Griffiths 2012, Abtahi και συν. 2012, Yip και συν. 2012). Από τις μελέτες αυτές φαίνεται ότι η συστηματική χρήση μικρής ποσότητας διφωσφονικών, μόνων ή σε συνδυασμό με παραθορμόνη (Li και συν. 2013) μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην αρχική φάση της οστεοενσωμάτωσης. Οι περιορισμοί στις πειραματικές μελέτες του τύ-

(eg platelet rich plasma), rendering extremely difficult the extraction of secure conclusions about the most effective and safest method of increasing alveolar ridge (Arora et al. 2010, Boeckel et al. 2012).

References in literature search about surgical management of the atrophic alveolar ridge for implant placement are so many because it is an intractable problem. It has lead to the development of different techniques due to the fact that each case is individualized.

Non-invasive and non-pharmaceutical techniques on improving osseointegration

These are methods attempting to improve the bone surrounding an implant after placement and in this category studies using low intensity ultrasounds prevail (Hsu et al. 2011, Liu et al. 2012). Although ultrasound effect in osteogenesis has been extensively studied some points still remain unsearchable. It is believed that ultrasounds favor the adhesion of osteoblasts with integrin activation (Yang et al. 2005), increase angiogenesis (Wang et al. 2004), induce enzyme systems (Hsu et al. 2011) and metabolism in general, as they elevate the local temperature at about 1°C, converting energy from mechanical to thermal (Wu et al. 1990, Li et al. 2008). Researchers suggest the use of frequencies around 1MHz and intensity of approximately 0.1 W/cm² for 10' per day (Hsu et al. 2011) or 1.5 MHz and 40mW/cm² respectively for the same application time, 2 times per day, for 3 weeks (Liu et al. 2012).

Lower frequency vibrations are believed to induce osteogenesis through the same mechanisms. In related experimental studies it is shown that vibrations with a frequency of 120Hz or less and load less than 3gr may have positive effect on implant osseointegration (Zhao et al. 2009, Ogawa et al. 2011). A common pathway that is possibly induced by vibrations of all frequencies (130 Hz to 1 MHz) is the activation of the piezoelectric properties of the bone (Cochran et al. 1988, Liu et al. 2012).

Electrical stimulation of osseointegration is also targeting to the piezoelectric properties of bone (Song et al. 2009, Nagai et al. 2012). It is shown that osteocytes have electrophysiologic activity similar to that of neurons (Sims and Dixon, 1989), and bone regeneration is associated with negative microenvironment. Therefore, the last decades numerous studies have been published for acceleration and improvement of osseointegration on orthopedic and dental implants, with moderate results (Song et al. 2009, Isaacson et al. 2009, Nagai et al. 2012). Application of the above methods in clinical practice though does not seem to develop and one of the reasons may be their poor commercial interest.

Systemic administration of drugs to improve osseointegration

The dental community is familiar to bisphosphonates almost exclusively from their side-effects. However in or-

που αυτού αφορούν στο μικρό μέγεθος των πειραματοζώων, στη θέση εμφύτευσης οδοντικών εμφυτευμάτων που είναι ένα μακρό οστούν αλλά και στο γεγονός ότι σε πάνω από το 60% των μελετών η θέση εμφύτευσης είναι έξωστοματική (Stadlinger και συν. 2012). Επομένως τα συμπεράσματά τους δεν μπορούν να μεταφερθούν με ασφάλεια στις γνάθους ανθρώπων. Στη μοναδική σε άνθρωπο σχετική μελέτη οι Abtahi και συν. (2012), αντίθετα, αναφέρουν θετικά αποτελέσματα με τοπική, και όχι συστηματική, εφαρμογή διφωσφονικών, στην επιφάνεια του εμφυτεύματος.

Πάντως υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που να συγκρίνουν επί μακρόν το αποτέλεσμα της λήψης διφωσφονικών στην μακροβιότητα των οδοντικών εμφυτευμάτων (Yip και συν. 2012). Ελάχιστες είναι επίσης και οι πειραματικές μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε για τον ίδιο σκοπό στρόντιο. Σε μια από αυτές χρησιμοποιήθηκε πειραματικά στρόντιο ως επικαλύψη οδοντικού εμφυτεύματος, με μέτρια αποτελέσματα (Yan και συν. 2013), ενώ οι Maimoun και συν (2010) είχαν πετύχει καλύτερα αποτελέσματα με συστηματική χορήγηση στροντίου σε ποντικούς. Ο βασικός περιορισμός που προαναφέρθηκε για τα διφωσφονικά, είναι προφανές ότι ισχύει και για το στρόντιο.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη συστηματική χρήση φαρμάκων, καθιστούν αυτό τον τομέα έρευνας «δεύτερης γραμμής» για τη βελτίωση της οστεοενσωμάτωσης.

Τροποποίηση της επιφάνειας των εμφυτευμάτων
Η μετατροπή της επιφάνειας του εμφυτεύματος από υδρόφιβη σε υδρόφιλη υπήρξε επιδίωξη πολλών ερευνητών καθώς έχει αποδειχθεί πως η υδρόφιλη επιφάνεια επάγει την οστεοενσωμάτωση (Zhao και συν. 2007). Ο βασικός τρόπος γι αυτή τη μετατροπή είναι η προσρόφηση στην επιφάνεια οργανικών κυρίως αλλά και ανοργάνων στοιχείων με τη βοήθεια της νανοτεχνολογίας (Schwarz και συν. 2007, Tran και Webster, 2013). Η παραμονή του εμφυτεύματος σε φυσιολογικό ορό μέχρι την τοποθέτησή του είναι μια ακόμη τεχνική διατήρησης της υδροφιλίας του (Buser και συν. 2004).

A) Οργανικά υλικά επικαλύψης εμφυτευμάτων
Η έρευνα πρωτεΐνων που θα μπορούσαν να επάγουν την οστεοενσωμάτωση του εμφυτεύματος προσροφημένες στην επιφάνειά του, έχει την πιο πολύαριθμη παρουσία στη βιβλιογραφία των τελευταίων χρόνων (Διάγραμμα 2). Η προσρόφηση πρωτεΐνων στην επιφάνεια του εμφυτεύματος αρχικά επιχειρήθηκε να γίνει (πειραματικά) με πρωτεΐνες φυσικής προέλευσης, όπως οι αυξητικοί παράγοντες. Αργότερα χρησιμοποιήθηκαν τέτοιες πρωτεΐνες εργαστηριακής προέλευσης που παράγονταν με γενετική μηχανική (Kim και συν. 2008). Τα τελευταία χρόνια όμως αυτή η προσπάθεια βαθμιαία εγκαταλείφθηκε, καθώς διαφάνηκαν σημαντικά προβλήματα

thopedics, where they are used therapeutically, researchers were early interested in potential enhancement of osseointegration for orthopedic implants with bisphosphonates (Kitsugi et al. 1995). In contrast, due to the severe issue of bisphosphonates related osteonecrosis, dental implants' literature is still working on the question whether uptake of bisphosphonates is a risk factor for implant failure or not (Zadik et al. 2012, Ayan et al. 2012). However, following the trend of research in current orthopedics, some researchers investigated the possible positive influence of bisphosphonates on implant osseointegration in animals (Kim et al. 2011, Back et al. 2012, Griffiths 2012, Abtahi et al. 2012, Yip et al. 2012). These studies show that the systemic administration of low dose bisphosphonates with or without parathyroid hormone (PTH) may have a beneficial effect on the initial phase of osseointegration (Li et al. 2013). However there is a serious limitation on these experimental studies: models on which dental implants are placed are animals small in size, the implantation site is a long bone and placement is extraoral for more than 60% of the studies (Stadlinger et al. 2012). Therefore their findings cannot be safely transferred into human jaws. Despite the claims of most studies, Abtahi et al. (2012) in the only study in humans, report positive effects on local, rather than systemic, administration of bisphosphonates on the surface of the implant. In any case, there are few studies that compare the long term results of bisphosphonates administration in lengthening the life of dental implants (Yip et al. 2012). Few as well are the experimental studies where strontium is used for the same purpose. In one of these, strontium was used as implant coating with moderate results (Yan et al. 2013), while Maimoun et al. (2010) achieved better results with systemic administration of strontium in mice. The main limitation previously referred for bisphosphonates, is obviously applicable for strontium too. Possible side-effects from the systematic drug administration, do not favor their research for improvement of osseointegration.

Implant surface treatment

The conversion of the implant surface from hydrophobic to hydrophilic has been pursued by many researchers, as it has been demonstrated that the hydrophilic surface induces osseointegration (Zhao et al. 2007). The basic way to achieve this is by absorption of mostly organic but also inorganic elements on the implant surface with the aid of nanotechnology (Swartz et al. 2007, Tran and Webster, 2013).

The tarrying of the implant into normal saline until its placement is another technique to maintain hydrophilicity (Buser et al. 2004).

A) Organic materials for implant coating

The research of proteins which could induce osseointe-

προκειμένου να διατεθούν οι πρωτεΐνες κάλυψης των εμφυτευμάτων σε ευρεία (εμπορική) χρήση, για τέσσερις κυρίως λόγους: α) υπήρχαν δυσκολίες στην αποστείρωση τέτοιων εμφυτευμάτων, β) διαπιστώθηκε αστάθεια των μακρομοριακών πρωτεΐνων στο ενζυμικό περιβάλλον της οστεοτομίας (φρεστίου), γ) κάποιες από αυτές εμφάνιζαν, ως μακρομόρια, ανεπιθύμητη αντιγονικότητα και δ) το κόστος ήταν απαγορευτικό, ακόμη και στις εργαστηριακής παρασκευής πρωτεΐνες. Ορισμένες μελέτες μάλιστα υποστηρίζουν πως οι αυτούσιες πρωτεΐνες με ήδη γνωστές οστεογενετικές ιδιότητες (π.χ. στην πλήρωση οστικών ελλειμμάτων) είναι εντελώς ανενεργείς και ίσως να παρεμποδίζουν και την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων (Faensen και συν. 2011).

Για τον λόγο αυτό, αντί των μακρομοριακών και ασταθών πρωτεΐνων, η έρευνα των τελευταίων χρόνων έχει επικεντρωθεί στην χρήση μικρών ολιγοπεπτιδικών αλύσων με γνωστές οστεοεπαγγελματικές ιδιότητες, ως οργανικών υλικών επικάλυψης εμφυτευμάτων (Kim και συν. 2008). Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι τα λεγόμενα RGD πεπτίδια, που περιέχουν την αλληλουχία αμινοξέων: οργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό. Η αλληλουχία αυτή ορίζει μια θέση συγκόλλησης για τους οστεοβλάστες μέσω της ιντεγκρίνης και πιθανόν της φιμπρονεκτίνης (Schliephake και συν. 2005). Η συγκόλληση των οστεοβλαστών είναι ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου επιδιώκεται η βελτίωση της οστεοενσωμάτωσης με οργανικές επικαλύψεις εμφυτευμάτων. Έχει βρεθεί ότι και άλλα πεπτίδια, που δεν περιέχουν κατ' ανάγκη την προαναφερθείσα αλληλουχία αμινοξέων, προάγουν επίσης τη συγκόλληση των οστεοβλαστών στην επιφάνεια των εμφυτευμάτων, είτε μέσω της ιντεγκρίνης είτε μέσα από άλλα βιοχημικά μονοπάτια. Τα πεπτίδια αυτά έχει επικρατήσει να λέγονται non-RGD peptides. Σε γενικές γραμμές και παρά την ποικιλία των ερευνητικών κατευθύνσεων στη μελέτη των οργανικών επικαλύψεων για βελτίωση της οστεοενσωμάτωσης (Sánchez-Illárduya και συν. 2013, Kurikchy και συν. 2013), φαίνεται πως η προσκόλληση των οστεοβλαστών αποτελεί κεντρικό στόχο της σχετικής έρευνας για το μέλλον (Iskandar και συν. 2013).

Μια άλλη τάση στην έρευνα των οργανικών επικαλύψεων των εμφυτευμάτων είναι η λεγόμενη «στρατηγική Wnt» (Wnt-based strategy, Popelut και συν. 2010). Τα Wnts είναι μια ομάδα περίπου 20 γονιδίων που με ένα πολύπλοκο μηχανισμό κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με την αναγέννηση. Η σημασία της ανακάλυψής τους στο ανθρώπινο γονιδίωμα απέφερε το βραβείο Nobel Ιατρικής το 1995. Η ενεργοποίηση αυτών των γονιδίων σε στελεχικά και οστεοπρογονικά κύτταρα είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη του σκελετού ή για την επανορθωτική οστεογένεση (Leucht και συν. 2008). Πρωτεΐνες που μπορούν να ενεργοποιήσουν το σύστημα των γονιδίων Wnt έχουν απομονωθεί, παρασκευαστεί συνθετικά και χρησιμοποιούνται στην έρευνα για νέα φάρμακα κατά

gration when absorbed on the implant surface, seems the most popular category in the current literature (Diagram 2). The protein absorption on the implant surface initially was attempted experimentally with naturally-derived proteins, such as growth factors. Later on, laboratory proteins produced by genetic engineering were used (Kim et al. 2008). Recently, this effort has been abandoned, as significant problems were associated with the use of protein coatings in broad (commercial) scale due to four reasons: a) there were difficulties in sterilizing such implants, b) macromolecular proteins were susceptible to enzymatic degradation at the environment of the osteotomy- intervention site, c) some of these macromolecules showed undesirable immunogenicity and d) the cost was prohibitive, even for proteins produced in vitro. Some studies even argue that the use of proteins with already known osteogenic properties (e.g. in filling bone defects) are completely inactive and probably even impede osseointegration of implants (Faensen et al. 2011).

So, instead of macromolecular and unstable proteins, recent research has focused on the use of small oligopeptide chains with known osteoinductive properties, as organic coating in implants (Kim et al. 2008). These proteins as the so-called RGD peptides contain the amino acid sequence of Arginine- Glycine- Aspartate and define a principal adhesion site for osteoblasts via integrin and possibly fibronectin (Schliephake et al. 2005). The adhesion of osteoblasts is the main mechanism that seeks to improve osseointegration for implants with organic coating. It has been shown that other peptides (named non-RGD peptides), not necessarily containing the above sequence also promote the osteoblast adhesion on implant surface, either through integrin or through other biochemical pathways.

In general and despite the variety of research directions in the study of organic coatings for osseointegration improvement (Sánchez-Illárduya et al. 2013, Kurikchy et al. 2013), it appears that, for the future, the adhesion of osteoblasts is a main aim of this research (Iskandar et al. 2013).

Another trend in the research of implant organic coatings is the so called Wnt-based strategy (Popelut et al. 2010). The Wnts are a group of about 20 genes which encode proteins related to regeneration with a complex mechanism. The importance of their discovery in the human genome was shown when, in 1995, researchers won the Nobel Prize for Medicine. The activation of these genes in stem cells and osteoprogenitor is responsible for skeletal growth, or for restorative osteogenesis (Leucht et al. 2008). Proteins that can activate the system of Wnt genes have been isolated, synthesized and used in research for new drugs against osteoporosis (Agholme and Aspenberg 2011). Wnt3a protein was found to accelerate and dramatically enhance osseointegration when locally applied, around implant materials or into implant

της οστεοπόρωσης (Agholme και Aspenberg, 2011). Η πρωτεΐνη Wnt3a βρέθηκε ότι επιταχύνει και ενισχύει θε-αματικά την οστεοενσωμάτωση όταν εφαρμοστεί τοπικά γύρω από εμφυτευματικά υλικά ή μέσα στις οστεοτομίες (Popelut και συν. 2010, Galli και συν. 2012). Η εφαρμογή της «στρατηγικής των Wnts» έχει δημιουργήσει στην ερευνητική κοινότητα προσδοκίες ανάλογες με αυτές των BMPs στη δεκαετία του '90, που δεν αποδείχθηκαν ρεα-λιστικές, αλλά είναι ακόμη πολύ νωρίς για να προβλεφθεί η εξέλιξη της σχετικής έρευνας στο μέλλον.

Τέλος, ανεξάρτητα από την προτεινόμενη σύνθεση της οργανικής επικάλυψης του εμφυτεύματος, οι περισσό-τεροι συγγραφείς φαίνεται να συμφωνούν ότι στην τε-χνική ενσωμάτωσής της στο τιτάνιο σημαντική βοήθεια παρέχει η νανοτεχνολογία (Xu και συν. 2011, Elias και συν. 2012).

B) Ανόργανα υλικά επικάλυψης εμφυτευμάτων
Τα εμφυτεύματα με επικάλυψη υδροξυαπατίτη, αν και εφαρμόστηκαν στην ορθοπεδική και την οδοντική εμφυ-
τευματολογία εδώ και αρκετά χρόνια (Geesink και συν.
1987) και παρά την αίσθηση που δημιούργησαν αρχικά,
καθώς υποτίθεται ότι προσφέρουν έτοιμη την ανόργανη «πρώτη ύλη» για την οστεοενσωμάτωση, δεν έτυχαν κα-
θολικής αποδοχής. Το συγκριτικό πλεονέκτημά τους
έναντι των εμφυτευμάτων που είχαν άλλου τύπου επε-
ξεργασία επιφάνειας αποδείχτηκε από μελέτες που έδει-
χναν ότι το φωσφορικό ασβέστιο που απελευθερώνεται
από την ανόργανη επικάλυψη των εμφυτευμάτων προκα-
λεί κορεσμό στο εξωκυττάριο υγρό και κατόπιν καθίζηση
ανοργάνων και ενασβεστίωσή του (Daculsi και συν. 2003,
Davies 2003, Barrete και συν. 2003). Ωστόσο, σε απώτε-
ρο χρόνο, αναδείχθηκαν προβλήματα στην οστεοενσω-
μάτωσή τους, μεταξύ των άλλων διότι: α) για να καλυφθεί
πλήρως η επιφάνεια ενός εμφυτεύματος χρειαζόταν
στρώμα φωσφορικού ασβέστιου πάχους τουλάχιστον 50
μμ που μείωνε την αντοχή του δεσμού μεταξύ ανοργά-
νων και τιτανίου, β) η επεξεργασία κάλυψης είχε απρό-
βλεπτό αποτέλεσμα στη χημική ομοιογένεια της ανόρ-
γανης επικάλυψης, με αποτέλεσμα σε άλλα σημεία να δη-
μιουργείται α-φωσφορικό τριασβέστιο, σε άλλα φωσφο-
ρικό τετρασβέστιο και αλλού οξείδιο του ασβεστίου και
τέλος γ) απρόβλεπτο ήταν επίσης το αποτέλεσμα της επί-
στρωσης στην κρυστάλλωση του φωσφορικού ασβέστιου
καθώς προέκυπταν περιοχές άμορφου, μη κρυσταλλω-
μένου άλατος, η διάλυση του οποίου προκαλούσε φλεγ-
μονή που συντηρούσε και επιπάχυνε την περιεμφυτευμα-
τίτιδα (de Jonge και συν. 2008, van Oirschot και συν.
2012). Έτσι η «παραδοσιακή», σε στρώματα πάχους
>50μμ επίστρωση εμφυτευμάτων με υδροξυαπατίτη εγ-
καταλείφθηκε οριστικά.

Οι παραπάνω τεχνικές δυσκολίες αντιμετωπίστηκαν, ως
ένα βαθμό, με τον ανθρακούχο υδροξυαπατίτη (Car-
bonated HA, CHA), του οποίου η κρυστάλλωση μοιάζει

sites- osteotomies (Popelut et al. 2010, Galli et al. 2012). The implementation of the "Strategy of Wnts" has created expectations in research community, similar to those of BMPs in the 90s, which were not proved realistic, but it is still too early to predict how the following research will evolve in the future.

Finally, independently from the composition of the implant organic coating, most authors seem to agree that nanotechnology assists considerably the incorporation of coatings in titanium implant surface (Xu et al. 2011, Elias et al. 2012).

B) Inorganic materials for implant coating

Hydroxyapatite (HA) coated implants, although applied in orthopedics and dental implantology since several years (Geesink et al. 1987) and despite the initial im-
pression, as they were supposed to offer a ready-made inorganic 'feedstock' for osseointegration, they did not receive universal acceptance. Their advantage versus im-
plants with other surface treatments was proved by studies showing that the calcium phosphate which is re-
leased from the inorganic coating of implants causes sat-
uration in the extracellular fluid and then precipitation of inorganic and calcification of new bone (Daculsi et al. 2003, Davies 2003, Barrete et al. 2003). However, later on, drawbacks in osseointegration were highlighted, mainly due to the following reasons: a) to fully cover the surface of an implant with calcium phosphate, a layer of 50 microns thickness was needed which reduces the strength of the bond between inorganic and titanium, b) coating process had unpredictable effect on the chemical homogeneity of the inorganic coating, resulting into generation of α-tricalcium phosphate in some places, tetracalcium phosphate and other calcium oxides in others and c) coating process had also unpredictable effect in crystallization, resulting into amorphous non-
crystallized salt, which dissolved and caused localized in-
flammation accelerating peri-implantitis (de Jonge et al. 2008, van Oirschot et al. 2012). Thus "traditional" HA coating of dental implants, i.e. coatings >50μm, has been abandoned and belongs to history.

These technical difficulties were encountered, to some extent, with the carbonated HA (CHA), whose crystal-
lization is very similar to the humans', is coated homoge-
neously and binds strongly to the titanium (Qu and Wei 2008, Xu et al. 2011). Additionally CHA allows adsorp-
tion of organic accelerators of osseointegration (see pre-
vious section) and, therefore, the implant surface itself
better "mimics" the biochemical microenvironment of in-
tegration, and that is why this philosophy was named
«biomimetics» (Oliveira et al. 2007 , Kim et al. 2008).
The adsorption of trace elements is also considered to
increase the strength of the CHA bonding to the titani-
um (which should be in the range of 20- 30 MPa), sta-
bilizes chemically the crystals and improves the simulation

πολύ με την του ανθρώπινου, επιστρώνται ομοιογενάς και συνδέεται ισχυρά με το τιτάνιο (Qu και Wei, 2008, Xu και συν. 2011). Επίσης, ο CHA παρέχει τη δυνατότητα προσρόφησης σε αυτόν οργανικών επιταχυντών της οστεοενσωμάτωσης (βλ. προηγούμενο εδάφιο) και επομένως, καλύτερη «*καπομίμηση*» του βιοχημικού μικροπεριβάλλοντος της ενσωμάτωσης πάνω στο ίδιο το εμφύτευμα, φιλοσοφία που ονομάστηκε γι αυτό «*biomimetics*» (Oliveira και συν. 2007, Kim και συν. 2008). Η προσρόφηση ικνοστοιχείων επίσης, θεωρείται ότι αξένει την ισχύ της ένωσης του CHA με το τιτάνιο (που πρέπει να είναι της τάξης των 20-30 MPa), σταθεροποιεί χημικά τους κρυστάλλους του και βελτιώνει την εξομίλωση της όλης επικάλυψης με το οστικό μικροπεριβάλλον με την προϋπόθεση πάντα ότι το πάχος της επικάλυψης είναι κάτω από 1 μμ (Xu και συν. 2011).

Όπως και στις οργανικές επικαλύψεις των εμφυτευμάτων, έτσι και στις ανόργανες, η επίτευξη επικαλύψεων σε πολύ λεπτές επιστρώσεις, ώστε να αντιμετωπίζεται το πρόβλημα της αντοχής της επικάλυψης, προτείνεται να γίνεται με «*ήπιες*» τεχνικές και με τη βοήθεια της νανοτεχνολογίας (Xian και συν. 2011, van Oirschot και συν. 2013).

Γ) Επιφανειακή επεξεργασία του τιτανίου

Είναι γνωστό στην εμφυτευματολογία, από τα πρώτα βήματα της οστεοενσωμάτωσης, ότι τα κύτταρα-επίγονοι των μακροφάγων (οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα), προτιμούν τις τραχείες επιφάνειες, ενώ αντίθετα τα επιθηλιακά κύτταρα εποικίζουν τις λείες επιφάνειες (Boyan και συν. 2001, Elias και συν. 2010). Όμως, παρά τις εκτεταμένες προσπάθειες αποσαφήνισής της (Cooper 2000, Shalabi και συν. 2006), η βιολογικά «*χρήσιμη*» τραχύτητα υπήρξε για δεκαετίες μια ασαφής έννοια, έτσι ώστε αυτή που σε μία μελέτη εθεωρείτο λεία επιφάνεια, σε άλλη μπορούσε να θεωρείται τραχεία (Wennerberg και Albrektsson, 2009).

Οι παράμετροι που αναλύονται στην αξιολόγηση της επιφάνειας ενός εμφυτεύματος είναι το ύψος των μικροεπαρμάτων (peaks) και το βάθος των κοιλοτήτων (valeys). Οι εξειδικευμένοι δείκτες που έχουν επινοηθεί για αυτές τις παραμέτρους συμβολίζονται με τα γράμματα R (Ra, Rq, Rz, Rt) ή S (Sa, Sq, Sz και St) ανάλογα με το αν η μέτρηση γίνεται σε εικόνα προφίλ της επιφάνειας (παρόμοια με αυτές που προκύπτουν σε τομές με μικροτόμους) ή σε πανοραμική, τρισδιάστατη εικόνα (όπως αυτές που προκύπτουν από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης). Από τους παραπάνω δείκτες οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι είναι οι Ra και Sa που καταδεικνύουν το βάθος μιας μικροκοιλότητας (ή το ύψος ενός μικροεπάρματος) σε δισδιάστατη ή τρισδιάστατη εικόνα αντίστοιχα. Οι τιμές που παίρνουν οι παραπάνω δείκτες είναι από δέκατα του μικρομέτρου ως 5 μμ περίπου. Για να θεωρείται μια επιφάνεια τραχεία πρέπει σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές να έχει Ra

of the entire coating to the bone microenvironment, provided that the coating thickness is less than 1 mm (Xu et al. 2011).

In order to achieve very thin layers of coatings of implants and overcome the problem of coating strength, mild techniques are suggested with the aid of nanotechnology, in both organic and inorganic coatings (Xian et al. 2011, van Oirschot et al. 2013).

C) Titanium surface treatment

Since the first steps of osseointegration, it is well known in implantology, that the cells-descendants of macrophages (osteoblasts and osteocytes) prefer rough surfaces, while the epithelial cells colonize smooth ones (Boyan et al. 2001, Elias et al. 2010). Despite extensive efforts to clarify it, biologically 'useful' roughness was unclear for decades (Cooper 2000, Shalabi et al. 2006), resulting in differences among different studies on defining smooth or rough (Wennerberg and Albrektsson, 2009).

The parameters analyzed in the evaluation of the surface of an implant are the height of peaks and the depth of valleys. The specialized indexes invented for these parameters are represented by the letters R (and more specifically Ra, Rq, Rz, Rt) or S (Sa, Sq, Sz, St), depending on whether the measurement is an image of the surface profile (similar to those resulting from microtoms) or a panoramic, three dimensional image (such as those resulting from the scanning electron microscope). The most commonly used indexes are Ra and Sa, corresponding to the depth of a microvalley (or the height of a micropeak) in two and three-dimensional imaging respectively. The values the above indexes take are from tenths of a μm to 5 μm. Some authors consider a surface rough, when Ra and Sa > 1 μm (Wennerberg and Albrektsson 2009, von Wilmovsky et al. 2013). The roughness of an implant appears to be associated with accelerated osseointegration in several studies comparing one type of surface to a reference surface, usually a simple pad (turned or machined surface). The meta-analyses however did not find a certain range for the S and R values, which can be securely described "appropriate" (Elias et al. 2010).

Recently, research related to the evaluation of the surface roughness looks convergent on a parameter named "wavelength" which, despite the fact that it has been earlier observed, only the last few years has been broadly recognized as significant (Wieland et al. 2001, Wennerberg and Albrektsson 2009, Svanborg et al. 2010). It refers to the frequency of micro-roughness per surface unit. That frequency, with which this micro-roughness is repeated, in combination with its features (i.e. Ra and Sa indexes) seem to objectively and adequately describe the roughness of the surface of the implant. It is reported, but it is not well documented, that the optimum wavelength is around 10 microns (Wennerberg and Albrektsson, 2009).

και $Sa > 1 \mu m$ (Wennerberg και Albrektsson 2009, von Wilmovwsky και συν. 2013). Μετρούμενη με τους δείκτες αυτούς, η τραχύτητα ενός εμφυτεύματος φαίνεται να συνδέεται με την επιτάχυνση της οστεοενσωμάτωσης σε αρκετές μελέτες που συγκρίνουν έναν τύπο επιφάνειας με μια επιφάνεια αναφοράς, που συνήθως είναι η απλή επιφάνεια (turned ή machined surface). Οι μετα-αναλύσεις όμως δεν βρίσκουν ένα ορισμένο εύρος τιμών για τους δείκτες S και R που να μπορεί να χαρακτηριστεί με βεβαιότητα «ενδεδειγμένο» (Elias και συν. 2010).

Στις έρευνες που σχετίζονται με την αξιολόγηση της αδρότητας της επιφάνειας, τα τελευταία χρόνια διαφαίνεται σύγκλιση γύρω από μια παράμετρο που χαρακτηρίζεται «μήκος κύματος», η οποία είχε από παλιά επισημανθεί, αλλά η σημασία της αναγνωρίστηκε τα τελευταία μόλις χρόνια (Wieland και συν. 2001, Wennerberg και Albrektsson 2009, Svanborg και συν. 2010). Πρόκειται για την έννοια της επανάληψης μιας μικροανωμαλίας στη μονάδα επιφάνειας. Η συνχρόνη με την οποία επαναλαμβάνεται η μικροανωμαλία σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά της (δηλ. τους δείκτες Ra και Sa) φαίνεται ότι περιγράφουν αντικειμενικά και επαρκώς την αδρότητα της επιφάνειας του εμφυτεύματος. Αναφέρεται ότι το βέλτιστο μήκος κύματος είναι γύρω στα $10 \mu m$ (Wennerberg και Albrektsson, 2009) χωρίς όμως αυτό να είναι επαρκώς τεκμηριωμένο. Επομένως ο ιδανικός συνδυασμός ανάμεσα στα χαρακτηριστικά των μικροανωμαλιών και την απόσταση μεταξύ τους είναι ζητούμενο για τη μελλοντική έρευνα της επιφάνειας των εμφυτευμάτων (Elias και συν. 2010).

Η παραπάνω προσέγγιση στην έννοια της αδρότητας της επιφάνειας των εμφυτευμάτων, καθώς διαμορφώνεται τα τελευταία χρόνια, έχει επιφέρει και σημαντικές αλλαγές στην αντίληψη των τεχνικών αδροποίησης. Στην κλασσική διάκριση μεταξύ τεχνικών αφαίρεσης και προσθήκης προστέθηκαν νέες τεχνικές, που επιτυγχάνουν μικρότερες και περισσότερες μικροανωμαλίες ανά μονάδα επιφάνειας. Έτσι, στις τεχνικές αφαίρεσης όπως η οξείδωση, η αμμοβολή και η διάβρωση με οξύ, προστέθηκε η ηλεκτροχημική επεξεργασία ενώ στις τεχνικές προσθήκης, όπως η κάλυψη με υδροξυλαπατίτη ή ο ψευδομάρματος με σπρέι πλάσματος τιτανίου προστέθηκε η γαλβανική απόθεση ιόντων (He και συν. 2012). Εκτός από την δυνατότητά τους να προκαλούν επεξεργασία της επιφάνειας σε νανο-κλίμακα, οι τεχνικές αυτές θεωρούνται λιγότερο «επιθετικές» από τις κλασσικές, που έχουν ενοχοποιηθεί για κόπωση της επιφάνειας του τιτανίου, με μακρόχρονες συνέπειες στην οστεοενσωμάτωση (Pazos και συν. 2010).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επιτάχυνση και η ενίσχυση της οστεοενσωμάτωσης αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας. Νέες τεχνολο-

gical approaches to the concept of surface roughness of implants is being formulated, significant changes have also supervened in the perception of techniques for implant surface treatment. In classical distinction between subtractive and additive techniques, new techniques appeared that achieve smaller and more "close order" spots per unit area. Thus, on subtractive techniques such as oxidation, sandblasting and etching, the electrochemical processing was added and in additive techniques such as hydroxylapatite coating or titanium plasma spraying, galvanic deposition of ions was added (He et al. 2012). Apart from their ability to cause surface modification in nano-scale, these techniques are less "aggressive" than the conventional ones, as the latter have been implicated in the fatigue of the titanium surface, with long term consequences on osseointegration (Pazos et al. 2010).

CONCLUSIONS

The acceleration and enhancement of osseointegration is the subject of intensive research. New technologies such as nanotechnology and new processing techniques promise future developments in faster osseointegration that can further strengthen the position of implantology in the oral rehabilitation. Significant and promising investigating effort focuses on new-technology organic and inorganic implant coatings, but this may increase manufacturing costs. In contrast, titanium surface treatment with nanotechnology might have lower cost, but it will take long before objective conclusions may be drawn and before delivering technical data to competition.

γίες όπως η νανοτεχνολογία και νέες τεχνικές επεξεργασίας των εμφυτευμάτων υπόσχονται μελλοντικές εξελίξεις στην ταχύτητα οστεοενσωμάτωσης που μπορεί να ενισχύσει ακόμη περισσότερο τη θέση της εμφυτευματολογίας στη στοματική αποκατάσταση. Η επίστρωση της εμφυτευματικής επιφάνειας με οργανικά και ανόργανα υλικά συγκεντρώνει σημαντική και ελπιδοφόρο ερευνητική προσπάθεια, αλλά η εξ αυτής αύξηση του κόστους των εμφυτευμάτων είναι μια πιθανή εξέλιξη. Αντίθετα η επεξεργασία της επιφάνειας με νανοτεχνολογία χωρίς επιστρώσεις ίσως έχει μικρότερο κόστος, αλλά θα χρειαστεί πολύς χρόνος μέχρι να αξιολογηθούν αντικειμενικά τα αποτελέσματά της και να «αποδοθούν» οι σχετικές πληροφορίες στον ανταγωνισμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

- Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P: A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone* 50(5):148-51, 2012
- Aghaloo TL, Moy PK: Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 22, Suppl 49-70, 2007
- Agholme F, Aspenberg P: Wnt signaling and orthopedics, an overview. *Acta Orthop* 82(2):125-30, 2011
- Arora NS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE: Platelet-rich plasma in sinus augmentation procedures: a systematic literature review: Part II. *Implant Dent* 19(2):145-57, 2010
- Ayan M, Dolanmaz D, Mihmanlı A, Ayan A, Kürkçü M: The effect of systemically administrated zoledronic acid on the osseointegration of dental implants. *Oral Dis* 18(8):802-8, 2012
- Back DA, Pauly S, Rommel L, Haas NP, Schmidmaier G, Wildemann B, Greiner SH: Effect of local zoledronate on implant osseointegration in a rat model. *BMC Musculoskelet Disord* 22;13:42, 2012
- Barrera, F., van der Valk, C.M., Meijer, G., Dalmeijer,R.A., De Groot, K. & Layrolle, P. Osteointegration of biomimetic apatite coating applied onto dense and porous metal implants in femurs of goats. *Journal of Biomedical Materials Research* 67: 655–665, 2003
- Boeckel DG, Shinkai RS, Grossi ML, Teixeira ER: Cell culture-based tissue engineering as an alternative to bone grafts in implant dentistry: a literature review. *J Oral Implantol* 38 Spec No:538-45. doi: 10.1563/AJID-JOI-D-11-00197, 2012
- Boyan BD, Lohmann CH, Sisk M, Liu Y, Sylvia VL, Cochran DL, Dean DD, Schwartz Z: Both cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 mediate osteoblast response to titanium surface roughness. *J Biomed Mater Res* 5;55(3):350-9, 2001
- Bränemark PI: Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent* 50(3):399-410, 1983
- Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenck RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, Lussi A, Steinemann SG: Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res* 83(7):529-33, 2004
- Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M: Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. *Clin Oral Implants Res* 17 Suppl 2:136-59, 2006
- Cochran GV, Kadaba MP, Palmieri VR: External ultrasound can generate microampere direct currents in vivo from implanted piezoelectric materials. *J Orthop Res* 6(1):145-7, 1988
- Cooper LF: A role for surface topography in creating and maintaining bone at titanium endosseous implants. *J Prosthet Dent* 84(5):522-34,2000
- Daculsi G, Laboux O, Malard O, Weiss P: Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics. *J Mater Sci Mater Med* 14(3):195-200, 2003
- Davies JE: Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 67(8):932-49, 2003
- de Jonge LT, Leeuwenburgh SC, Wolke JG, Jansen JA: Organic-inorganic surface modifications for titanium implant surfaces. *Pharm Res* 25(10):2357-69, 2008
- Elias CN, Gravina PA, Silva Filho CE, Nascente PA: Preparation of Bioactive Titanium Surfaces via Fluoride and Fibronectin Retention. *Int J Biomater* 2012:290179, 2012
- Faensen B, Wildemann B, Hain C, Höhne J, Funke Y, Plank C, Stemberger A, Schmidmaier G: Local application of BMP-2 specific plasmids in fibrin glue does not promote implant fixation. *BMC Musculoskelet Disord* 15;12:163, 2011
- Galli C, Piemontese M, Lumetti S, Ravanetti F, Macaluso GM, Passeri G: Actin cytoskeleton controls activation of Wnt/β-catenin signaling in mesenchymal cells on implant surfaces with different topographies. *Acta Biomater* 8(8):2963-8, 2012
- Geesink RG, de Groot K, Klein CP: Chemical implant fixation using hydroxylapatite coatings. The development of a human total hip prosthesis for chemical fixation to bone using hydroxylapatite coatings on titanium substrates. *Clin Orthop Relat Res* (225):147-70, 1987
- Griffiths GR: Bone density around endosseous implants in patients taking alendronate: a pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 32(3):e101-8, 2012
- He H, Yao Y, Wang Y, Wu Y, Yang Y, Gong P: A novel bionic design of dental implant for promoting its long-term success using nerve growth factor (NGF): utilizing nano-springs to construct a stress-cushioning structure inside the implant. *Med Sci Monit* 18(8):HY42-46, 2012
- Hsu SK, Huang WT, Liu BS, Li SM, Chen HT, Chang CJ: Effects of near-field ultrasound stimulation on new bone formation and osseointegration of dental titanium implants in vitro and in vivo. *Ultrasound Med Biol* 37(3):403-16, 2011
- Isaacson BM, Stinstra JG, MacLeod RS, Webster JB, Beck JP, Bloebaum RD: Bioelectric analyses of an osseointegrated intelligent implant design system for amputees. *J Vis Exp* 15;(29):1-6, 2009
- Iskandar ME, Aslani A, Liu H: The effects of nanostructured hydroxyapatite coating on the biodegradation and cytocompatibility of magnesium implants. *J Biomed Mater Res* doi: 10.1002/jbm.a.34530, 2013

- Kim JH, Park YB, Li Z, Shim JS, Moon HS, Jung HS, Chung MK: Effect of alendronate on healing of extraction sockets and healing around implants. *Oral Dis* 17(7):705-11, 2011
- Kim TI, Jang JH, Kim HW, Knowles JC, Ku Y: Biomimetic approach to dental implants. *Curr Pharm Des* 14(22):2201-11, 2008
- Kitsugi T, Yamamoto T, Nakamura T, Oka M: Influence of disodium (1-hydroxyethylidene) diphosphonate on bone ingrowth into porous, titanium fiber-mesh implants. *J Arthroplasty* 10(2):245-53, 1995
- Kurikchy MQ, Al-Rawi NH, Ayoub RS, Mohammed SS: Histological evaluation of bone healing using organic bovine bone in combination with platelet-rich plasma (an experimental study on rabbits). *Clin Oral Investig* 17(3):897-904, 2013
- Leucht P, Minear S, Ten Berge D, Nusse R, Helms JA: Translating insights from development into regenerative medicine: the function of Wnts in bone biology. *Semin Cell Dev Biol* 19(5):434-43, 2008
- Li L, Zhu Z, Huang C, Chen W: Ultrasound: a potential technique to improve osseointegration of dental implants. *Med Hypotheses* 71(4):568-71, 2008
- Li YF, Li XD, Bao CY, Chen QM, Zhang H, Hu J: Promotion of peri-implant bone healing by systemically administered parathyroid hormone (1-34) and zoledronic acid adsorbed onto the implant surface. *Osteoporos Int* 24(3):1063-71, 2013
- Liu Q, Liu X, Liu B, Hu K, Zhou X, Ding Y: The effect of low-intensity pulsed ultrasound on the osseointegration of titanium dental implants. *Br J Oral Maxillofac Surg* 50(3):244-50, 2012
- Maïmoun L, Brennan TC, Badoud I, Dubois-Ferriere V, Rizzoli R, Ammann P: Strontium ranelate improves implant osseointegration. *Bone* 46(5):1436-41, 2010
- Moon IS, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J: The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 26(10):658-63, 1999
- Nagai A, Yamazaki Y, Chufan M, Nozaki K, Toyama T, Yamashita K: Response of osteoblast-like MG63 cells to TiO₂ layer prepared by micro-arc oxidation and electric polarization. *J Eur Ceram Soc* 32(11):2647-2652, 2012
- Ogawa T, Possemiers T, Zhang X, Naert I, Chaudhari A, Sasaki K, Duyck J: Influence of whole-body vibration time on peri-implant bone healing: a histomorphometrical animal study. *J Clin Periodontol* 38(2):180-5, 2011
- Oikarinen KS, Sándor GK, Kainulainen VT, Salonen-Kemppi M: Augmentation of the narrow traumatized anterior alveolar ridge to facilitate dental implant placement. *Dent Traumatol* 19(1):19-29, 2003
- Oliveira AL, Reis RL, Li P: Strontium-substituted apatite coating grown on Ti6Al4V substrate through biomimetic synthesis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 83(1):258-65, 2007
- Pazos L, Corengia P, Svoboda H: Effect of surface treatments on the fatigue life of titanium for biomedical applications. *J Mech Behav Biomed Mater* 3(6):416-24, 2010
- Popelut A, Rooker SM, Leucht P, Medio M, Brunski JB, Helms JA: The acceleration of implant osseointegration by liposomal Wnt3a. *Biomaterials* 31(35):9173-81, 2010
- Qu H, Wei M: Improvement of bonding strength between biomimetic apatite coating and substrate. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 84(2):436-43, 2008
- Sánchez-Illárduya MB, Trouche E, Tejero R, Orive G, Reviakine I, Anitua E: Time-dependent release of growth factors from implant surfaces treated with plasma rich in growth factors. *J Biomed Mater Res A* 101(5):1478-88, 2013
- Schliephake H, Aref A, Schramweber D, Bierbaum S, Roessler S, Sewing A: Effect of immobilized bone morphogenic protein 2 coating of titanium implants on peri-implant bone formation. *Clin Oral Implants Res* 16(5):563-9, 2005
- Shalabi MM, Gortemaker A, Van't Hof MA, Jansen JA, Creugers NH: Implant surface roughness and bone healing: a systematic review. *J Dent Res* 2006 85(6):496-500. Review. Erratum in: *J Dent Res* 85(7):670, 2006
- Sims SM, Dixon SJ: Inwardly rectifying K⁺ current in osteoclasts. *Am J Physiol* 256(6 Pt 1):C1277-82, 1989
- Smith GC: Surgical principles of the Bränemark osseointegration implant system. *Aust Prosthodont Soc Bull* 15:37-40, 1985
- Song JK, Cho TH, Pan H, Song YM, Kim IS, Lee TH, Hwang SJ, Kim SJ: An electronic device for accelerating bone formation in tissues surrounding a dental implant. *Bioelectromagnetics* 30(5):374-84, 2009
- Stadlinger B, Pourmand P, Locher MC, Schulz MC: Systematic review of animal models for the study of implant integration, assessing the influence of material, surface and design. *J Clin Periodontol* 39 Suppl 12:28-36, 2012
- Svanborg LM, Andersson M, Wennerberg A: Surface characterization of commercial oral implants on the nanometer level. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 92(2):462-9, 2010
- Schwarz F, Ferrari D, Herten M, Mihatovic I, Wieland M, Sager M, Becker J: Effects of surface hydrophilicity and microtopography on early stages of soft and hard tissue integration at non-submerged titanium implants: an immunohistochemical study in dogs. *J Periodontol* 78: 2171-2184, 2007
- Tran PA, Webster TJ: Understanding the wetting properties of nanostructured selenium coatings: the role of nanostructured surface roughness and air-pocket formation. *Int J Nanomedicine* 8:2001-9, 2013
- van Oirschot BA, Alghamdi HS, Näär TO, Anil S, Al Farraj Aldosari A, van den Beucken JJ, Jansen JA: In vivo evaluation of bioactive glass-based coatings on dental implants in a dog implantation model. *Clin Oral Implants Res*, 2012
- van Oirschot BA, Bronkhorst EM, van den Beucken JJ, Meijer GJ, Jansen JA, Junker R: Long-term survival of calcium phosphate-coated dental implants: a meta-analytical approach to the clinical literature. *Clin Oral Implants Res* 24(4):355-62, 2013
- Vega LG, Bilbao A: Alveolar distraction osteogenesis for dental implant preparation: an update. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 22(3):369-85, 2010
- von Wilmowsky C, Moest T, Nkenke E, Stelzle F, Schlegel KA: Implants in bone: Part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives. *Oral Maxillofac Surg* DOI:10.1007/s 10006-013-0398-1, 2013
- Wang H, Lee JK, Moursi AM, Anderson D, Winnard P, Powell H, Lannutti J: Microstructural disassembly of calcium phosphates. *J Biomed Mater Res A* 68(1):61-70, 2004
- Wennerberg A, Albrektsson T: Structural influence from calcium phosphate coatings and its possible effect on enhanced bone integration. *Acta Odontol Scand* 67(6):333-40, 2009
- Weng D, Hürzeler MB, Quiñones CR, Ohlms A, Caffesse RG: Contribution of the periosteum to bone formation in guided bone regeneration. A study in monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 11(6):546-54, 2000
- Wieland M, Textor M, Spencer ND, Brunette DM: Wavelength-dependent roughness: a quantitative approach to characterizing the topography of rough titanium surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants* 16(2):163-81, 2001
- Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, et al: Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin Oral Implants Res.* 15(2):187-93, 2004
- Wu JR, Du GH: Temperature elevation generated by a focused Gaussian ultrasonic beam at a tissue-bone interface. *J Acoust Soc Am* 87(6):2748-55, 1990

- Xian X, Jiao L, Xue T, Wu Z, Liu Z: Nanoveneers: an electrochemical approach to synthesizing conductive layered nanostructures. *ACS Nano* 24(5):4000-6, 2011
- Xu S, Yang X, Chen X, Lin X, Zhang L, Yang G, Gao C, Gou Z: Hybrid calcium phosphate coatings with the addition of trace elements and polyaspartic acid by a low-thermal process. *Biomed Mater* 6(3):035002, 2011
- Yan J, Sun JF, Chu PK, Han Y, Zhang YM: Bone integration capability of a series of strontium-containing hydroxyapatite coatings formed by micro-arc oxidation. *J Biomed Mater Res DOI: 10.1002/00A:000-000*, 2013
- Yang Y, Kim KH, Ong JL: A review on calcium phosphate coatings produced using a sputtering process-an alternative to plasma spraying. *Biomaterials* 26(3):327-37, 2005
- Yip JK, Borrell LN, Cho SC, Francisco H, Tarnow DP: Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol* 39(4):408-14, 2012
- Zadik Y, Abu-Tair J, Yarom N, Zaharia B, Elad S: The importance of a thorough medical and pharmacological history before dental implant placement. *Aust Dent J* 57(3):388-92, 2012
- Zhao BD, Wang YH, Xu JS, Zheng J, Gong DL, Yu Y: Clinical study of maxillary sinus floor elevation with simultaneous placement of implants from the top of alveoli. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 16(5):480-3, 2007
- Zhao L, Wu Z, Zhang Y: Low-magnitude mechanical vibration may be applied clinically to promote dental implant osseointegration. *Med Hypotheses* 72(4):451-2, 2009

Διεύθυνση επικοινωνίας:
Γρηγόρης Βενέτης
Εγνατία 99,
546 35 Θεσσαλονίκη,
Τηλ.: 2310 225827
e-mail: gvenetis@dent.auth.gr

Address:
Gregory Venetis
99 Egnatia Str,
546 35 Thessaloniki Greece
Tel.: 2310 225827
e-mail: gvenetis@dent.auth.gr