

**Ricevuto il:**

1 novembre 2011

**Accettato il:**

23 gennaio 2012

**Disponibile online:**

3 aprile 2012

# Microstruttura e funzione del tessuto osseo. Parte I: meccanismi di adattamento

## Bone tissue microstructure and function. Part I: adaptation mechanisms

T. Traini\*, E. Gherlone, P. Capparè

Dipartimento di Odontoiatria (Direttore: Prof. E. Gherlone), Ospedale San Raffaele,  
Università Vita-Salute, Milano, Italia

**Parole chiave:**

Tessuto osseo

Osteoblasti

Osteoclasti

Osteociti

Paradigma dello Utah

**Key words:**

Bone tissue

Osteoblasts

Osteoclasts

Osteocytes

Utah paradigm

**Riassunto**

**Obiettivi:** Scopo del lavoro è compiere una revisione dei meccanismi di adattamento e funzione della microstruttura ossea in relazione alle applicazioni odontoiatriche.

**Materiali e metodi:** Sono stati presi in considerazione gli aspetti microanatomici del tessuto osseo e messi in relazione con i progressi teorici sulla fisiologia ossea.

**Risultati:** La moderna teoria sulla fisiologia del tessuto osseo contempla una mutua integrazione tra “fenomeno di accelerazione locale”, paradigma dello Utah e teoria meccanostatica. Modellamento e rimodellamento osseo rispondono a stimoli pleiotropici, fra cui spiccano l’attivazione quantica delle cellule e la presenza di un carico dinamico. Infine, nel caso di impianti inseriti in tessuto osseo rigenerato con xenomateriali non completamente riassorbibili, deve essere considerata la riduzione di competenza meccanica dell’osso.

**Conclusioni:** Il carico statico, entro i limiti di proporzionalità, non è responsabile del riassorbimento osseo. Al termine della preparazione del sito implantare e durante l’inserimento dell’impianto è necessario preservare il coagulo in formazione, evitando lavaggi con sostanze estranee al sangue del paziente per favorire il “fenomeno di accelerazione locale”. Gli impianti inseriti in tessuto osseo rigenerato con biomateriali a incompleto riassorbimento dovrebbero essere sottoposti a procedure di carico progressivo.

© 2012 Elsevier Srl. Tutti i diritti riservati.

**Abstract**

**Objectives:** The aim of this study is to carry out a review of the bone micro-structure adaptive mechanisms and function in relation to dental applications.

**Materials and methods:** The relationship between bone micro-anatomical aspects and history of theoretical bone physiology has been evaluated in detail.

**Results:** The modern theory of the physiology of bone is consistent with the integration among regional acceleratory phenomenon, Utah paradigm, and mechanostat hypothesis. Bone modeling and remodeling can respond to pleiotropic stimuli, including quantum concept of cell activation and dynamic loading. Finally, in the case of implants inserted in augmented bone with xenograft not completely resorbable biomaterials, a reduced mechanical competence of the peri-implant bone should be taken into account.

**Conclusions:** The static load, within the limits of proportionality, does not affect bone resorption. To facilitate the “local acceleratory phenomenon” after implant bed preparation and during implant placement the blood clot should be preserved by any irrigation procedure. Progressive loading procedures should be used for implants placed in augmented bone with xenograft biomaterials with incomplete resorption behavior.

© 2012 Elsevier Srl. All rights reserved.

**\*Autore di riferimento:**

t.traini@gmail.com

(T. Traini)

## Punti chiave

1. Sono stati introdotti e descritti i principali aspetti microstrutturali e microanatomici del tessuto osseo, con particolare riferimento al sincizio osteocitico-vascolare e alla funzione osteoclastica e della rete vascolare intraossea, tutti elementi necessari per una maggiore comprensione dei meccanismi fisiologici del tessuto.
2. Storia e attualità sui meccanismi fisiologici dell'omeostasi del tessuto osseo sono state descritte ripercorrendo l'evoluzione delle conoscenze dalla legge di Julius Wolff al paradigma dello Utah fino alla teoria meccanostatica di Harold Frost.
3. Nei processi di adattamento del tessuto osseo al carico è stato descritto il meccanismo del reclutamento e dell'attivazione quantica delle cellule osteoprogenitrici e dimostrata l'irrelevanza del carico statico nella neoformazione ossea.
4. Il fenomeno di accelerazione locale (*regional acceleratory phenomenon*, RAP), attivo nelle fasi iniziali del processo riparativo, è stato riportato per la sua rilevanza nei confronti dei protocolli clinici da adottare in chirurgia implantare.
5. Il rimodellamento osseo è stato descritto nelle sue forme, accoppiate e disaccoppiate, sia per l'osso compatto sia per quello trabecolare.
6. Nelle considerazioni conclusive di interesse odontoiatrico è stato evidenziato il ruolo del coagulo e della matrice transitoria di fibrina. Nei casi di impiego di biomateriali a scarso riassorbimento, inoltre, è stato sottolineato il rischio di fallimenti implantari per incompetenza meccanica del tessuto rigenerato quando questi vengono sottoposti a carico occlusale non finemente controllato.

## Key points

1. *An overview on the micro-structural and micro-anatomical aspects of the bone tissue was described. Moreover, osteocytic-vascular syncytium, osteoclastic activity, and bone microvasculature were described to best clarify the bone physiology mechanisms.*
2. *History and insight of bone physiology mechanisms involved in the homeostasis of the tissue were described throughout the growing knowledge from Wolff law to Utah paradigm up to the mechanostat theory by Harold Frost.*
3. *Bone adaptation to mechanical loading was described as quantum concept for bone cells recruitment and activation. At the same time, it was underlined how the static load does not affect bone formation.*
4. *The regional acceleratory phenomenon (RAP) was reported due to its clinical relevance at the beginning of the bone healing process.*
5. *Bone remodelling was reported as coupled and uncoupled mechanisms for both compact and trabecular bone.*
6. *As for clinical implications in dentistry, the importance of the transient matrix was underlined. Moreover, it was argued that the implants placed in augmented bone using not completely resorbable biomaterials, sometimes fail after loading due to mechanical incompetence of the bone tissue.*

## Introduzione

Il tessuto osseo è costituito principalmente da fibre collagene immerse in una fase minerale e da cellule. La fase minerale è formata da cristalli di idrossiapatite orientati longitudinalmente alle fibre collagene e

presenta una densità progressiva associata alla maturazione del tessuto. Le fibre collagene, invece, sono orientate nello spazio dal carico a cui il tessuto è soggetto durante la formazione o il rimodellamento [1–9]. Sia la fase minerale sia quella organica sono

coinvolte nella resistenza meccanica del tessuto [10]. Al microscopio, la microstruttura ossea può apparire come un tessuto fibroso ovvero come un tessuto lamellare.

- Il *tessuto osseo fibroso* (o a fibre intrecciate) è un tessuto immaturo che si rinviene durante la guarigione delle fratture e si presenta come una serie di fibre intrecciate nelle tre dimensioni dello spazio in maniera pressoché casuale (figg. 1 e 2). Le maglie di questa “ragnatela tridimensionale” sono costituite da grosse fibre di collagene dallo spessore rilevante (5-10 µm di diametro). L’osso intrecciato è più elastico e meno consistente di quello lamellare a causa della minore quantità di minerali e della mancanza di un orientamento preferenziale delle fibre collagene. L’osso intrecciato è usualmente riassorbito e rimpiazzato nel tempo con osso di tipo lamellare.
- Il *tessuto osseo lamellare* forma l’osso maturo che deriva dal rimodellamento del tessuto fibroso o di osso preesistente. Rispetto all’osso intrecciato, è un tessuto più organizzato, con un orientamento ordinato e parallelo delle fibre

collagene, che si dispongono in strati sovrapposti detti *lamelle ossee*. Tra una lamella e l’altra, piccoli spazi comunicanti tra loro (*lacune*) ospitano le cellule che, per mezzo di un sistema di canali, entrano in contatto con le zone dell’osso dalle quali possono ricevere materiali nutritivi. Tra i due tipi di tessuto, il lamellare è il più diffuso e costituisce la quasi totalità dell’osso compatto e buona parte di quello spugnoso. I due tipi di tessuto osseo (lamellare e non lamellare) si distinguono, al microscopio, per la disposizione delle fibre collagene, ordinate nel primo tipo e non ordinate nel secondo. Negli adulti, tutto il tessuto osseo è di tipo lamellare, con una suddivisione in osso compatto e in osso spugnoso. La composizione di base è uguale, ma è diversa la loro architettura tridimensionale.

- L’*osso compatto* (fig. 3) si trova principalmente nella mandibola e in misura minore nel mascellare (cortex). Formato da unità strutturali denominate *osteoni*, l’osso compatto si presenta con lamelle concentriche intorno a un vaso longitudinale e viene detto *sistema haversiano* (fig. 4). I vari sistemi

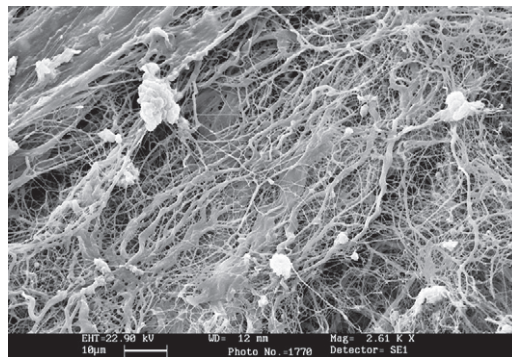
**Fig. 1**  
Immagine al SEM (2610x) di fibre collagene della matrice osteoide: si notano la mancanza di orientamento e una certa disorganizzazione spaziale.

**Fig. 2**  
Immagine al TEM (5300x) di fibre collagene presenti nella matrice osteoide. L’elevata risoluzione consente di apprezzare le singole fibrille raccolte in fasci di fibre collagene a disposizione intrecciata.

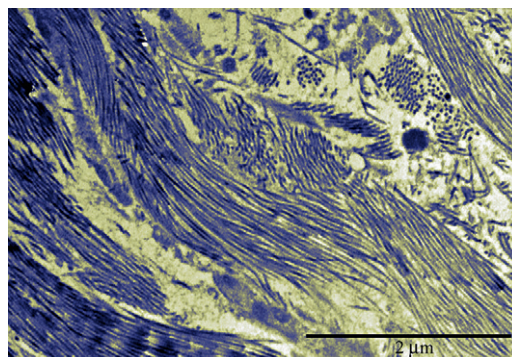
**Fig. 3**  
Immagine al microscopio ottico in luce polarizzata circolare (400x) di osso mandibolare di cane: sono visibili numerosi osteoni (O) con osso interstiziale (Oi) nelle zone interosteoniche.

**Fig. 4**  
Foto al SEM (852x) di un osteone secondario con i vasi che fuoriescono dal canale di Havers (\*): si nota in rilievo la linea cementante periferica che delimita i confini dell’osteone (frecche nere). Osso umano di cortex alveolaris mandibolare adiacente al terzo molare.

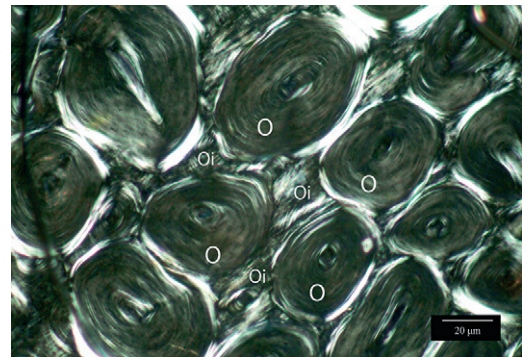
**Fig. 1**



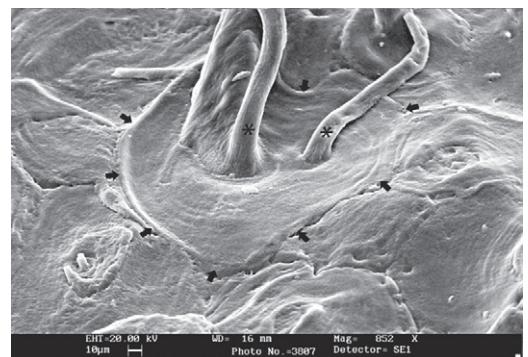
**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**





osteonici comunicano tra di loro (anastomosi), con la cavità midollare e con la superficie libera dell'osso tramite canali disposti trasversalmente e obliquamente detti *canali di Volkmann*. Fra osteoni adiacenti si trova osso interstiziale (fig. 5).

- L'osso *spugnoso* (fig. 6) si trova principalmente nel mascellare e in misura minore nella mandibola. È formato da trabecole ossee più o meno dense disposte spazialmente secondo linee di resistenza al carico [11]. L'architettura del tessuto osseo è il risultato di un adattamento biomeccanico complesso su base genetica. I meccanismi di adattamento evolutivo-ambientale filogenetici e ontogenetici non sono i soli responsabili dell'architettura dell'osso; permane per tutta la vita una plasticità fenotipica particolarmente utile in odontoiatria.

Fig. 5

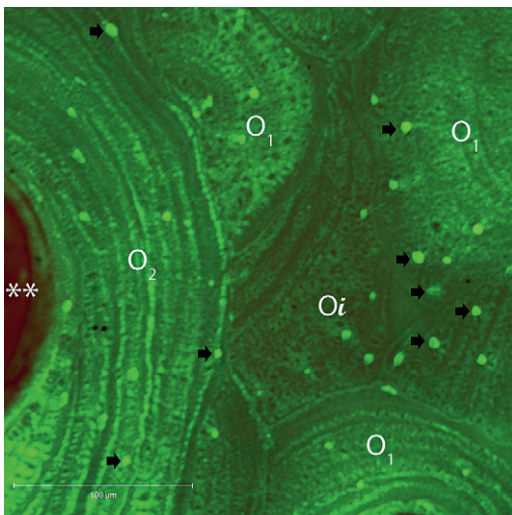
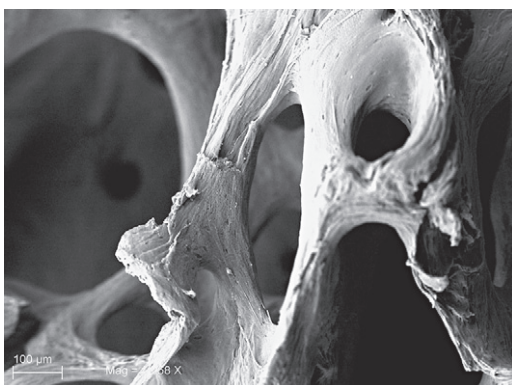


Fig. 6



## La rete di connessioni cellulari

Il meccanismo fisiologico attraverso il quale il carico applicato all'osso viene "percepito" dal tessuto vitale e trasmesso alle cellule che formano e riassorbono il tessuto stesso non è completamente chiaro. Osteoblasti e osteoclasti sono le cellule effettrici, responsabili del mantenimento dell'omeostasi e dell'adattamento della microstruttura del tessuto alla deformazione meccanica indotta dal carico occlusale. Le cellule mecano-sensoriali dell'osso, in grado di attivarsi sotto carico con un meccanismo di amplificazione del segnale mediato dalla deformazione della matrice ossea e dal relativo flusso di fluido nei canalicoli ossei, sono gli osteociti. Questi, immersi nella matrice mineralizzata dell'osso (fig. 7) all'interno di lacune, sono interconnessi da molti processi citoplasmatici (circa 60 per cellula) e presentano una distribuzione spaziale tridimensionale (fig. 8) con connessioni sia alla rete vascolare

Fig. 7

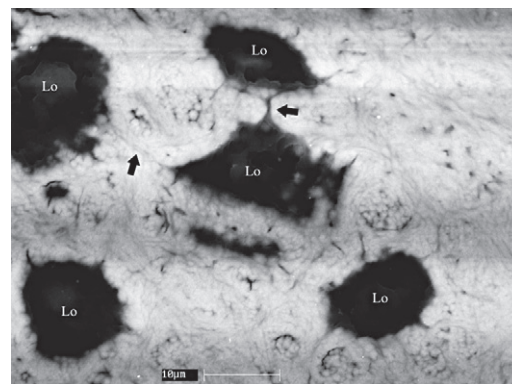


Fig. 8

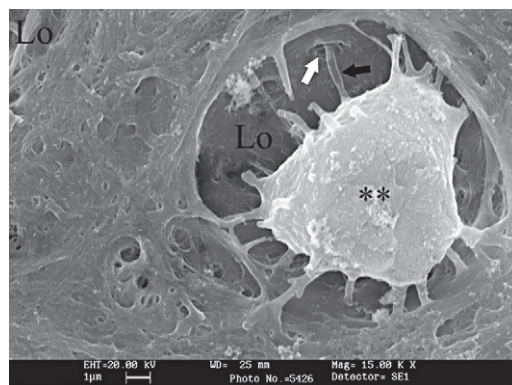


Fig. 5

Immagine al microscopio a scansione confocale laser (620X) di osso umano mandibolare: sono presenti osteoni primari (O<sub>1</sub>) e un osteone secondario dovuto al rimodellamento (O<sub>2</sub>). Gli osteociti sono evidenziati dalle frecce nere. Oi, osso interstiziale; \*\*, canale di Havers.

Fig. 6

Foto al SEM (258x) di osso trabecolare umano proveniente dal mascellare: si nota una delicata e complessa architettura tridimensionale.

Fig. 7

Foto al SEM (4500x) di tessuto osseo rigenerato con l'impiego di solfato di calcio dopo sei mesi: si notano numerose lacune osteocitarie (Lo) interconnesse da prolungamenti citoplasmatici degli osteociti (frecce nere). La matrice ossea appare globulare per via dell'incompleta maturazione.

Fig. 8

Foto al SEM (15.000x) di un osteocita (\*\*) all'interno di una lacuna ossea (Lo): si notano prolungamenti citoplasmatici. La freccia bianca mostra un canalicolo osseo all'interno del quale si porta un prolungamento citoplasmatico (freccia nera).

**Fig. 9**

Foto al SEM (1740x) di un osteone con canale vascolare centrale (V) e numerosi osteociti (\*\*\*) presenti nelle lacune ossee. Sono presenti diversi prolungamenti citoplasmatici di connessione (freccine nere) con il canale vascolare (V). Il network osteocitico-vascolare contribuisce in maniera rilevante a rendere il tessuto osseo plastico e adattabile alle esigenze funzionali.

**Fig. 10**

Immagine al microscopio ottico (200x) di tessuto osseo umano (\*\*\*) prelevato in un sito con peri-implantite. Le frecce mostrano alcuni osteoclasti in attività (blu di toluidina e fucsina acida).

**Fig. 11**

Immagine al microscopio ottico (1200x) di un osteoclasta (Ost) durante le fasi di attivo riassorbimento osseo. Le frecce nere mostrano i limiti della fossetta di Howship (azzurro II e fucsina acida). O, osso.

**Fig. 12**

Foto al SEM (320x) della rete vascolare presente all'interno dell'osso mandibolare di cane: si notano numerose anastomosi vascolari (freccine bianche) e abbondanti osteociti presenti sia all'interno della matrice mineralizzata sia a ridosso dei vasi stessi (freccine nere).

(fig. 9) sia agli osteoblasti (sincizio osteocitico-vascolare) [12]. I processi citoplasmatici degli osteociti decorrono all'interno di canalicoli immersi in un fluido macromolecolare di composizione non definita, mentre le giunzioni fra le membrane cellulari sono del tipo gap junction [13].

## Osteoclasti

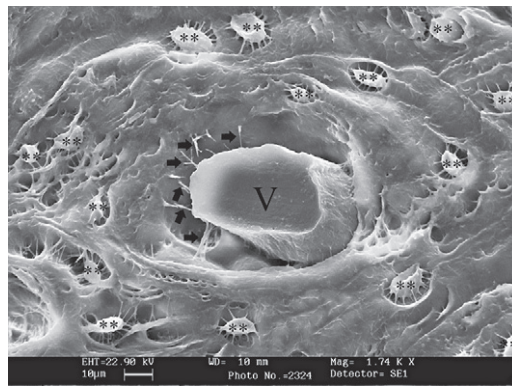
Sono cellule multinucleate di grandi dimensioni (50-70  $\mu\text{m}$ ) dotate di un grande apparato di Golgi con numerosi mitocondri e un esteso reticolo endoplasmatico in grado di riassorbire il tessuto osseo mineralizzato (fig. 10). Gli osteoclasti attivati presentano una polarizzazione funzionale con un orletto a spazzola in contatto con l'osso. La membrana citoplasmatica dell'orletto aderisce all'osso attraverso i recettori delle integrine (vitronectina) formando una zona di chiusura (sealing zone). Il microambiente che si forma ha un pH acido per l'azione degli enzimi

proteolitici lisosomiali coinvolti nella degradazione della fase minerale e organica dell'osso. L'ambiente acido è generato dall'anidrasi carbonica di tipo II pompata fuori dal citoplasma degli osteoclasti dalle pompe protoniche. Quando, nel microambiente fra osso e orletto a spazzola, la concentrazione di  $\text{Ca}^{++}$  è elevata, la membrana degli osteoclasti si stacca e termina la funzione osteolitica. Quando gli osteoclasti abbandonano la superficie dell'osso lasciano delle concavità denominate *fossette di Howship* (fig. 11). La presenza di numerose fossette di Howship su una superficie ossea è segno di una precedente, intensa attività osteoclastica.

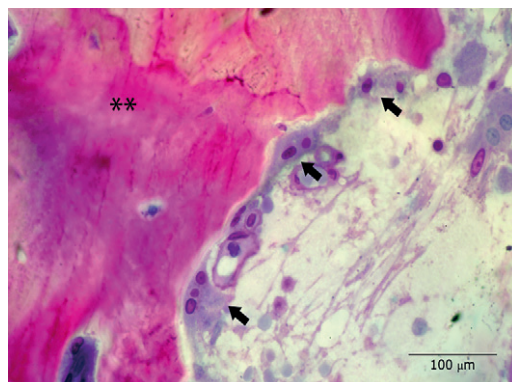
## Vascularizzazione del tessuto osseo

La microvascolarizzazione ossea riveste un ruolo di primo piano nell'omeostasi del tessuto (fig. 12) [14,15]. La migrazione cellulare necessaria ai

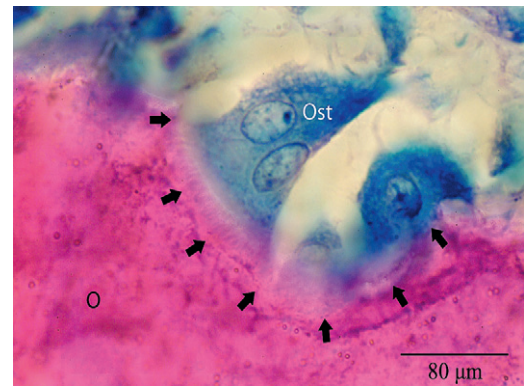
**Fig. 9**



**Fig. 10**



**Fig. 11**



**Fig. 12**

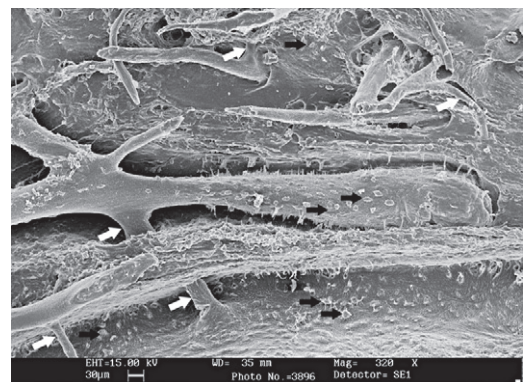
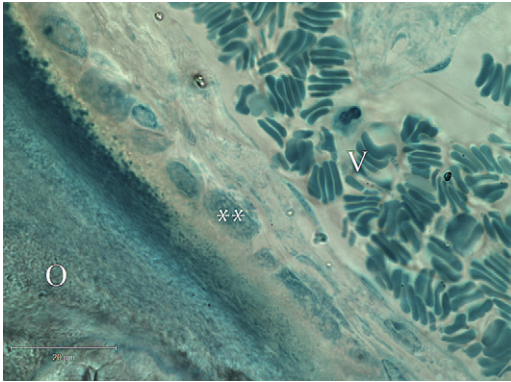




Fig. 13



processi di modellamento e rimodellamento osseo si attua grazie alla presenza dei vasi sanguiferi (fig. 13). Del resto, recentemente Roche et al. [16] hanno rilevato in vitro come la laminina, una proteina presente nella membrana basale dei capillari, sia in grado di attivare le cellule osteoprogenitrici, mentre ci sono evidenze di relazione tra le sialoproteine dell'osso e la migrazione/adesezione delle cellule endoteliali e una certa attività angiogenetica [17]. L'architettura vascolare è stata studiata su sezioni istologiche impiegando inchiostro di china [18], con risultati scarsi per via delle difficoltà di visualizzazione tridimensionale. Il metodo "resin cast" introdotto da Kishi et al. [19] è stato impiegato con successo per la valutazione tridimensionale della rete vascolare peri-implantare nel cane [20].

## Storia e attualità sulla fisiologia dell'osso

Lo sviluppo e la morfologia del tessuto osseo sono governati da tre fattori: programma genetico, attività ormonale ed esposizione al carico. Nel 1867, Von Mayer [11] fornì una lettura matematica dell'architettura dell'osso trabecolare sostenendo che l'orientamento nello spazio delle trabecole ossee riassume le traiettorie principali di stress. Nel 1892, Julius Wolff [21] sostenne che il rimodellamento osseo conseguente al carico meccanico fosse legato a leggi matematiche. La legge di Wolff sosteneva che:

*"Ogni cambiamento nella forma e/o nella funzione dell'osso è seguito da variazioni sia dell'architettura interna sia della conformazione esterna dell'osso in pieno accordo con le leggi matematiche".*

A partire dal 1930, tuttavia, si sostenne che gli osteoblasti e gli osteoclasti, cellule effettrici dell'osso, fossero responsabili della salute o della malattia del tessuto e che agissero sotto il controllo di agenti non meccanici. Nel 1960, queste idee divennero una teoria della fisiologia ossea denominata *paradigma del 1960*. L'idea di base si può riassumere come segue:

*agenti → cellule effettrici → salute/malattia dell'osso*

Nel 1964, all'Università dello Utah i maggiori esperti mondiali tennero uno storico workshop sul tessuto osseo. In quell'occasione fu introdotto un nuovo elemento nella fisiologia ossea: i fattori di controllo biomeccanici a livello tissutale. Nacque così la moderna teoria sulla fisiologia dello scheletro denominata *paradigma dello Utah* [22], che sostituiva e integrava la legge di Wolff e il paradigma del 1960. L'idea di base diventa:

*meccanismi a livello tissutale →  
cellule effettrici → salute/malattia dell'osso  
↑ ..... agenti ..... ↑*

Il tessuto osseo acquisisce una competenza meccanica che gli deriva dall'introduzione dei meccanismi biologici a livello tissutale come il rimodellamento, il modellamento e la riparazione. Nel 1987, Frost [23] ha introdotto il concetto dell'interazione dinamica tra forma e funzione dell'osso con la *teoria meccanostatica* (fig. 14). Frost sostiene che l'osso si adatta strutturalmente alle diverse esigenze attraverso meccanismi biologici differenti (rimodellamento, modellamento e riparazione), nel contesto generale di quattro livelli (finestre) di stress meccanico con passaggi da una finestra all'altra segnati da intervalli di valori soglia di microdeformazione (*microstrain*). Ogni processo adattativo richiede per la sua attivazione il raggiungimento di un valore soglia di microdeformazione definito *minimum effective strain* (MES).

Fig. 13

Immagine al microscopio confocale a scansione laser (CSLM) (650x) di un'area con intensa attività osteogenetica. Il tessuto osseo (O) è rivestito da un rim di cellule osteoblastiche (\*\*) con nuclei ben visibili, in attività osteosintetica. Alle spalle degli osteoblasti si nota un vaso di cospicue dimensioni (V) infarcito di globuli rossi. Il processo di deposizione della matrice osteoide richiede un apporto costante di ossigeno e sostanze per la funzione e il trofismo cellulari.

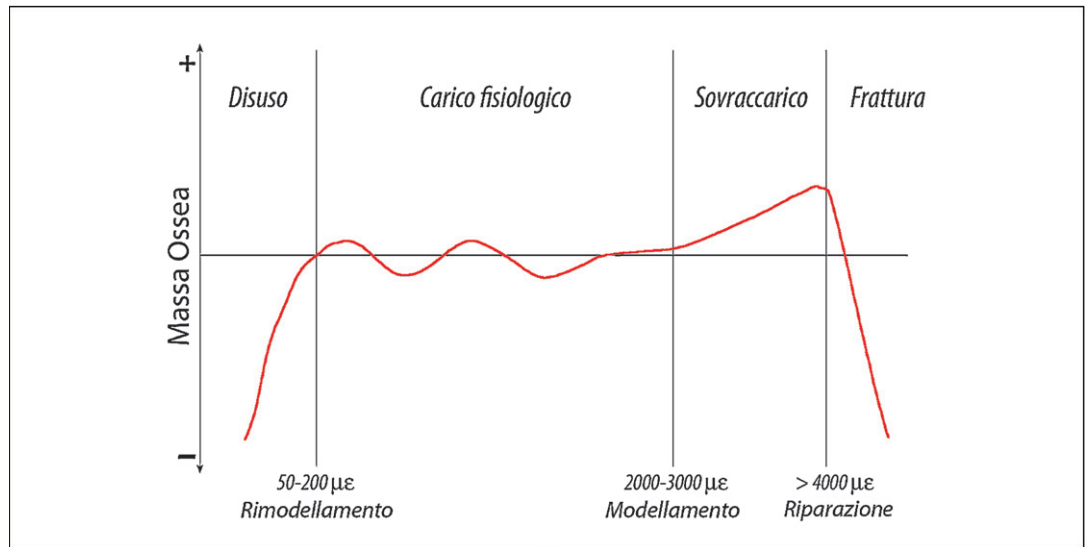
Fig. 14

**Finestra del disuso:** l'osso esposto a un carico basso o assente presenta una deformazione molto bassa o assente e va incontro a un riassorbimento fino a che non viene raggiunto un nuovo equilibrio fra carico e deformazione.

**Finestra del carico fisiologico:** l'osso esposto a un carico fisiologico presenta un continuo rimodellamento con raggiungimento dell'equilibrio di massa fra riassorbimento e formazione.

**Finestra del sovraccarico:** l'osso esposto a un carico maggiore del limite fisiologico presenta una deformazione elevata e va incontro a un accrescimento della massa (corticalizzazione) fino a che non viene raggiunto un nuovo equilibrio fra carico e deformazione. **Finestra della frattura:** l'osso esposto a un carico maggiore del limite del sovraccarico si frattura e si riassorbe.

Fig. 14



## Concetto quantico nella formazione del tessuto osseo

La teoria meccanostatica considera il carico "attore principale" in grado di produrre effetti differenti in funzione del livello di picco della microdeformazione prodotta. In alcuni esperimenti animali, tuttavia, Forwood e Turner [24] hanno evidenziato come la frequenza con cui il carico è applicato possa giocare un ruolo altrettanto importante. Infatti, dopo l'applicazione di ciascun ciclo di carico sono attivati "pacchetti" (quanti) di cellule che iniziano la formazione di osteoide quattro giorni dopo la loro attivazione. Gli autori fanno notare come il ritardo di quattro giorni rifletta le circa 60 ore di tempo necessarie a completare la sequenza per l'istogenesi degli osteoblasti. La frequenza del carico incrementa la formazione di tessuto osseo attraverso il reclutamento quantico delle cellule. L'entità del carico determina la dimensione dei quanti di cellule (numero di cellule attivate), mentre il livello di deformazione è responsabile del vigore dell'attività osteoblastica. Turner [25] sottolinea l'importanza della frequenza del carico formulando la seguente equazione matematica (1):

$$E = K_1 \sum_{i=1}^n e_i f_i \quad (1)$$

da cui si evince chiaramente che lo stimolo di deformazione  $E$ , a meno di una costante di proporzio-

ionalità  $K_1$ , dipende dall'entità della deformazione  $\epsilon$  e dalla sua frequenza di applicazione  $f$ . Quando la frequenza di applicazione del carico è uguale a zero ( $f=0$ ) lo stimolo è assente ( $E=0$ ) [26,27]. Il carico statico ( $f=0$ ), pertanto, non produce alcun effetto sull'attivazione dei meccanismi di adattamento osseo. Queste evidenze sperimentali sono di enorme importanza clinica in odontoiatria, quando si considerano tutte le tecniche di passivazione sviluppate negli ultimi anni per evitare tensioni agli impianti e il riassorbimento osseo, erroneamente attribuito a questo aspetto.

## RAP: fenomeno di accelerazione locale

Fenomeno descritto da Frost nel 1983 [28] è caratterizzato da un'accelerazione del processo fisiologico di guarigione dei tessuti (sia molli sia duri). Potenzia la guarigione e incrementa le capacità difensive locali con un'azione pleiotropica caratterizzata da un aumento della perfusione, un'accelerazione del metabolismo e del turnover cellulare, incremento dei processi di guarigione e crescita, di modellamento, di rimodellamento e attività infiammatoria. Come conseguenza, causa segni clinici classici dell'infiammazione (edema, eritema e calore). La risposta a un insulto di tipo chirurgico causa un picco di de-

Fig. 15

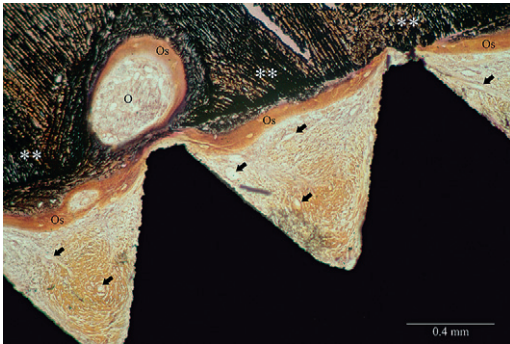


Fig. 17

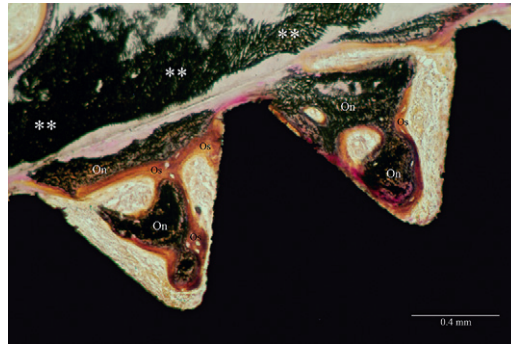


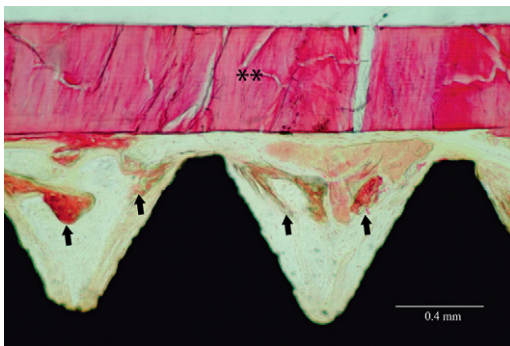
Fig. 15

Foto al microscopio ottico (100x) di un impianto in titanio durante le prime fasi del processo di osteointegrazione (dopo 4 settimane) in un caso di osteogenesi a distanza. È presente un rim di osteoide (Os) sulla superficie dell'osso nativo (\*\*). Le frecce nere evidenziano numerosi vasi presenti nelle aree interspira (policromatica all'argento). O, unità osteonica in fase di organizzazione.

Fig. 16

Foto al microscopio ottico (100x) di un impianto in titanio durante l'osteointegrazione (dopo sei settimane): sono presenti ampie aree di neoformazione ossea (frecce nere) nelle aree interspira. \*\*, osso nativo (blu di toluidina e fucsina acida).

Fig. 16



posizione di osso a circa sei settimane dall'evento chirurgico (figg. 15-17). Lo schema della figura 18 riassume l'interazione fra le moderne teorie sulla fisiologia del tessuto osseo e i processi di riparazione e adattamento.

## Il rimodellamento osseo

La funzione principale del rimodellamento osseo è riparare le aree con microfratture da stress e di mantenere l'osso meccanicamente competente

Fig. 17

Foto al microscopio ottico (100x) di un impianto in titanio durante l'osteointegrazione (dopo otto settimane): è presente ancora una zona di demarcazione fra osso nativo (\*\*\*) e le aree di osso neoformato (On) a ridosso delle quali si evidenzia un'intensa attività osteoblastica per la presenza cospicua di matrice osteoide (Os) (polichromatica all'argento).

Fig. 18

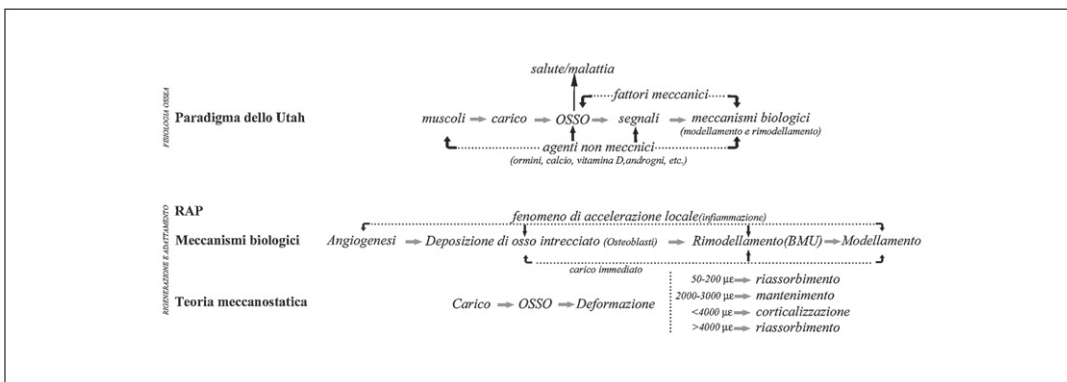


Fig. 18

Rappresentazione schematica della fisiologia ossea. Il paradigma dello Utah affida un ruolo importante sia agli agenti non meccanici sia ai fattori meccanici nel determinismo dell'equilibrio fra salute e malattia dello scheletro attraverso la mediazione dei meccanismi biologici di modellamento e rimodellamento. Tale meccanismo di base presenta modulazioni da feedback continue che trovano la massima espressione nei processi rigenerativi e adattativi (ad es., dopo l'inserimento di un impianto sottoposto a carico) attraverso interazioni secondarie operate dal RAP e dai meccanismi dalla teoria meccanostatica.



(figg. 19 e 20). Il processo consiste nella rimozione del tessuto vecchio (maturo o a fibre intrecciate) e dal successivo rimpiazzo con nuovo tessuto di tipo lamellare. Il meccanismo prevede il reclutamento locale e l'attivazione di osteoclasti e osteoblasti. Il reclutamento e l'attivazione possono essere accoppiati (*coupled*) quando si attivano contemporaneamente e mutualmente sia cellule osteoclastiche sia cellule osteoblastiche oppure indipendente (*uncoupled*) quando, viceversa, i processi sono autonomi e dissociati. Nell'osso corticale il rimodellamento avviene attraverso la formazione di osteoni secondari per opera di unità funzionali denominate BMU (*basic multicellular units*). Nell'osso trabecolare il processo è il medesimo ed è descritto come *emi-osteonico* [29].

### Considerazioni conclusive di interesse odontoiatrico

Il processo di guarigione del tessuto osseo che segue l'inserimento degli impianti ovvero la chirurgia

ossea avviene per rigenerazione del tessuto, giacché non vi è formazione di cicatrici. L'interruzione della rete vascolare intraossea conseguente l'atto chirurgico genera sempre un'emorragia cui segue un'emostasi con la formazione di un coagulo. La formazione del coagulo è un evento a cascata che porta alla formazione di un reticolo di fibrina che resta nel sito per alcuni giorni e poi si organizza. La reticolazione della fibrina è particolarmente importante alla presenza di biomateriali (siano essi impianti ovvero sostituti ossei) poiché rappresenta la matrice transitoria sulla quale si sviluppano tutti i processi angiogenetici e di reclutamento e migrazione delle cellule (osteoconduzione). Con il passare delle ore, la rete di fibrina si contrae, consentendo alle cellule osteogeniche di migrare verso il sito e di iniziare i processi rigenerativi. Per questa ragione, durante gli atti finali della chirurgia particolare attenzione deve essere posta nel preservare il coagulo in formazione, evitando lavaggi con sostanze diverse dal sangue del paziente (soluzione fisiologica o antibiotica) onde evitare ritardi e perturbazioni nei processi rigenerativi (interferenze con il RAP).

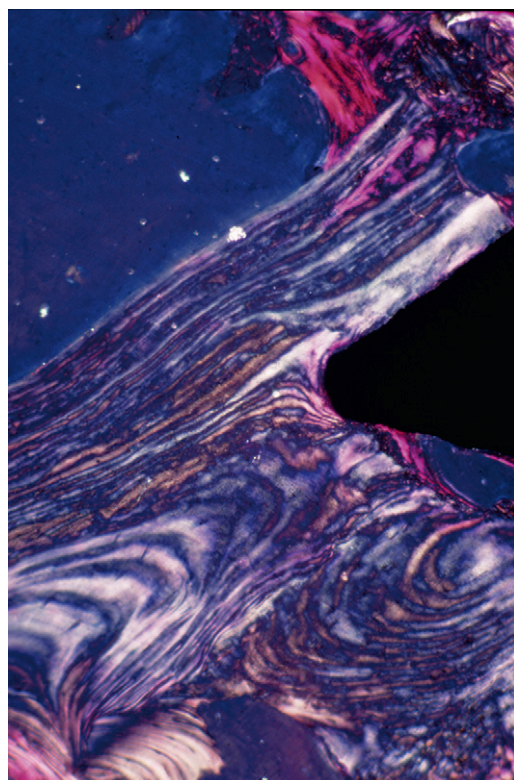
Dopo la prima fase, l'osteogenesi prosegue attraverso la formazione di una matrice immatura (osteoides) (figg. 15 e 16), seguita dalla progressiva e incrementale fase di mineralizzazione della matrice stessa (fig. 17). Considerando che il carico produce un orientamento nella deposizione delle fibre collagene (fig. 19) [2-9] e di conseguenza anche un orientamento dei cristalli della fase minerale, carico immediato ovvero progressivo dovrebbero essere sempre applicati in presenza di un'adeguata stabilità primaria.

Nei casi di inadeguata stabilità primaria il carico è differito alla seconda fase chirurgica. In questi

**Fig. 19**

Immagine al microscopio ottico in luce polarizzata circolare (100x) di osso lamellare intorno alla spira di un impianto caricato a 12 mesi dall'inserimento in osso umano. Le lamelle di tessuto osseo appaiono diversamente birifrangenti secondo l'orientamento delle fibre collagene in esse contenute (non colorato).

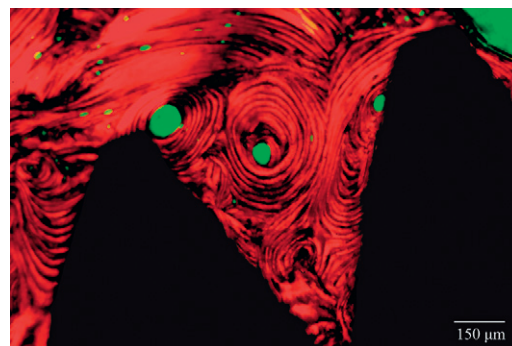
**Fig. 19**



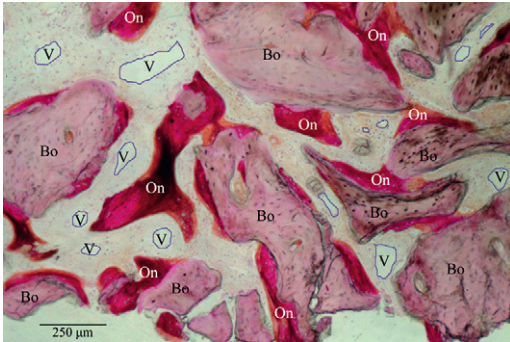
**Fig. 20**

Immagine al microscopio a scansione confocale laser (CSLM) (100x) di tessuto osseo maturo di tipo osteonico fra le spire di un impianto. Impianto rimosso dopo cinque anni per frattura (fucsina acida).

**Fig. 20**



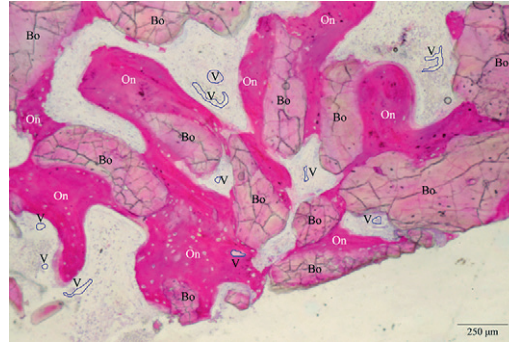
**Fig. 21**



**Fig. 21**

Foto al microscopio ottico (100x) di tessuto osseo umano rigenerato con osso bovino anorganico dopo quattro mesi: si nota la presenza di un “tessuto composito” formato da numerose particelle di biomateriale “cementate” da osso neoformato. Bo, bio-oss; v, vasi; On, osso neoformato (blu di toluidina e fucsina acida).

**Fig. 22**



**Fig. 22**

Foto al microscopio ottico (100x) di tessuto osseo umano rigenerato con osso bovino anorganico dopo nove anni: si nota ancora la presenza di un “tessuto composito” formato da numerose particelle di biomateriale in una colatura ossea infarcita da numerosi osteociti. Bo, bio-oss; v, vasi; On, osso neoformato (blu di toluidina e fucsina acida).

casi, tuttavia, si deve considerare che il tessuto osseo neoformato in assenza di carico si presenta strutturalmente diverso rispetto al tessuto nativo [8,9] ed è scarsamente competente. Inoltre, se la deformazione generata dal carico occlusale sul nuovo osso supera i livelli di resistenza meccanica, si formano microfratture e riassorbimento rapido dell'osso. Una condizione di speciale interesse è quella della rigenerazione ossea con biomateriali a lento o incompleto riassorbimento (figg. 21 e 22). È necessario considerare che, in caso di incompleto riassorbimento del biomateriale a fronte di un vantaggio legato al mantenimento volumetrico nel tempo dell'area rigenerata (ottimo aspetto radiografico), vi è una considerazione strutturale da fare, legata alle ridotte competenze meccaniche che un tale tessuto può vantare. In termini pratici, l'entità del carico sostenibile da un tessuto osseo neoformato con caratteristiche composite può, se non controllato, superare la soglia del sovraccarico e riassorbirsi rapidamente. Le procedure di carico in questi casi

dovrebbero essere cautamente applicate. Se l'entità del carico applicato non è elevata, la deformazione supera la soglia del range di modellamento e il modellamento stesso lentamente aumenta la resistenza dell'osso, diminuendo in tal modo il livello di deformazione. Questo meccanismo rende con il tempo il tessuto osseo abbastanza resistente da tenere la deformazione sotto il livello soglia di attivazione.

## Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non aver nessun conflitto di interessi.

## Finanziamento allo studio

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente studio.



## Bibliografia

1. Riggs CM, Lanyon LE, Boyde A. Functional associations between collagen fibre orientation and locomotor strain direction on cortical bone of the equine radius. *Anat Embryol* 1993;187:231-8.
2. Traini T, Neugebauer J, Thams U, Zöller JE, Caputi S, Piattelli A. Peri-implant bone organization under immediate loading conditions: collagen fiber orientation and mineral density analyses in the minipig model. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009;11(1):41-51.
3. Traini T, Degidi M, Murmura G, Piattelli A, Caputi S. Bone microstructure evaluation near unloaded dental implants combining confocal scanning laser microscopy, circularly polarized light microscopy, and SEM backscattered electrons imaging. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20(Suppl 1):37-41.
4. Traini T, Novaes Jr. AB, Papalexiou V, Piattelli A. Influence of interimplant distance on bone microstructure: a histomorphometric study in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res* 2008;10(1):1-10.
5. Traini T, Pecora G, Iezzi G, Piattelli A. Preferred collagen fiber orientation human peri-implant bone after a short- and long-term loading period: a case report. *J Oral Implantol* 2006;32(4):177-81.
6. Traini T, De Paoli S, Caputi S, Iezzi G, Piattelli A. Collagen fiber orientation near a fractured dental implant after a 5-year loading period: case report. *Implant Dent* 2006;15(1):70-6.
7. Neugebauer J, Traini T, Thams U, Piattelli A, Zöller JE. Peri-implant bone organization under immediate loading state. Circularly polarized light analyses: a minipig study. *J Periodontol* 2006;77(2):152-60.
8. Traini T, Degidi M, Strocchi R, Caputi S, Piattelli A. Collagen fiber orientation near dental implants in human bone: do their organization reflect differences in loading? *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2005;74(1):538-46.
9. Traini T, Degidi M, Caputi S, Strocchi R, Di Iorio D, Piattelli A. Collagen fiber orientation in human peri-implant bone around immediately loaded and unloaded titanium dental implants. *J Periodontol* 2005;76(1):83-9.
10. Zioupos P, Currey JD. The relationship between the microstructure of bone and its mechanical stiffness [comment]. *J Biomech* 1994;27:993-5.
11. von Meyer HV. Die architektur der spongiosa. *Arch Anat Physiol Wissen Med* 1867;34:615-28.
12. Andersen EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* 1994;55:287-99.
13. Melissa L, Knotte T. Whiter flows the fluid in bone? An osteocyte's perspective. *J Biomech* 2003;36:1409-24.
14. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992;267:10931-4.
15. Lakey LA, Akella R, Ranieri JP. Angiogenesis: implications for tissue repair. In: Davies JE, editor. *Bone Engineering*. Toronto, Canada: Em squared Inc; 2000. p. 137-42.
16. Roche P, Goldberg HA, Delmas PD, Malaval L. Selective attachment of osteoprogenitors to laminin. *Bone* 1999;24(4):329-36.
17. Huh JE, Kwon NH, Baek YH, Lee JD, Choi DY, Jingushi S, et al. Formononetin promotes early fracture healing through stimulating angiogenesis by up-regulating VEGFR-2/Flk-1 in a rat fracture model. *Int Immunopharmacol* 2009;9(12):1357-65.
18. Pazzaglia UE, Congiu T, Marchese M, Zarattini G. Structural pattern and functional correlations of the long bone diaphyses intracortical vascular system: investigation carried out with China ink perfusion and multiplanar analysis in the rabbit femur. *Microvasc Res* 2011;82(1):58-65.
19. Kishi Y, Shimozato N, Takahashi K. Vascular architecture of cat pulp using corrosive resin cast under scanning electron microscopy. *J Endod* 1989;15(10):478-83.
20. Traini T, Assenza B, San Roman F, Thams U, Caputi S, Piattelli A. Bone microvascular pattern around loaded dental implants in a canine model. *Clin Oral Investig* 2006;10(2):151-6.
21. Wolff J. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Berlin: Hirschwald; 1892.
22. Frost HM. The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage, and collagenous tissue organs. *J Bone Miner Metab* 2000;18:305-16.
23. Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec* 1987;219:1-9.
24. Forwood MR, Turner CH. Skeletal adaptation to mechanical usage: results from tibial loading studies in rat. *Bone* 1995;17(Suppl 4):S197-205.
25. Turner CH. Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. *Bone* 1998;23(5):399-407.
26. Lanyon LE, Rubin CT. Static vs dynamic loads as an influence on bone remodelling. *J Biomech* 1984;17:897-905.
27. Liskova M, Hert J. Reaction of bone to mechanical stimuli. Part 2. Periosteal and endosteal reaction to tibial diaphysis in rabbit to intermittent loading. *Folia Morphol* 1971;19:301-17.
28. Frost HM. The regional acceleratory phenomenon: a review. *Henry Ford Hosp Med J* 1983;31(1):3-9.
29. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1996;55:273-86.