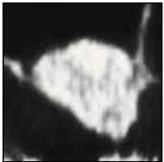


## Injerto sinusal con gránulos biocerámicos enriquecidos con magnesio y hueso autógeno: evaluación de 11 pacientes mediante tomografía microcomputarizada



Alberto Rebaudi, MD, DDS<sup>1</sup>  
 Andrea Alberghini Maltoni, DDS, MDS<sup>2</sup>  
 Michele Pretto, DChem<sup>3</sup>  
 Stefano Benedicenti, DDS<sup>4</sup>

*Se llevaron a cabo 11 injertos con sustituto óseo en gránulos a base de biocerámica enriquecida con magnesio (SINTlife) mezclado con un 10 % de hueso autógeno extraído de zonas donantes intraorales. Las biopsias óseas extraídas a los 8 meses fueron analizadas visual y cuantitativamente mediante microtomografía computarizada (microTC). Pudo efectuarse la evaluación mediante microTC del material injertado dado que la radiodensidad del sustituto óseo era diferente a la densidad del hueso mineralizado. La microTC mostró una osteointegración satisfactoria del injerto en todos los casos tratados. La prueba efectuada con el sustituto óseo biocerámico mezclado con hueso autógeno parecía tener un efecto positivo sobre el injerto sinusal, con valores de volumen de tejido mineralizado total próximos al 66 %. Las partículas residuales de injerto ocupaban el 31 % del volumen total de la muestra (espécimen). Las partículas de sustituto óseo cerámico parecía que no habían sido prácticamente reabsorbidas. El análisis mediante microTC evaluó diversos parámetros morfométricos, demostrando que la neoformación ósea podría emplearse para la colocación y carga de implantes. (Rev Int Odontol Restaur Period 2010;14:50–59.)*

<sup>1</sup>Assistant Professor, University of Genoa, Italy; Secretary, Biomaterials Clinical Research Association, Pescara, Italy.

<sup>2</sup>Active member, Biomaterials Clinical Research Association, Florence, Italy.

<sup>3</sup>Product Specialist, Finceramica Biomedical Solutions, Faenza, Italy.

<sup>4</sup>Associate Professor, University of Genova, Italy.

Correspondencia: Dr Alberto Rebaudi, Via Fieschi 3, Genova, 16121, Italy;  
 fax: +39(0)-10-5304903; e-mail: al.reb@tin.it.

La parte posterior del maxilar edéntulo suele presentar una calidad y una cantidad ósea insuficientes para llevar a cabo una rehabilitación predecible con implantes orales intraóseos<sup>1-3</sup>. La reabsorción de la cresta alveolar y la neumatización del seno maxilar acostumbran a ser visibles tras la pérdida ósea de dientes posteriores<sup>4,5</sup>. El éxito clínico se ha logrado alcanzar con la ayuda de injertos en el seno maxilar a base de diferentes materiales<sup>2,6,7</sup>, como, por ejemplo, de hueso autógeno en bloque de zonas dadoras extraorales<sup>8</sup> o injerto óseo autógeno particulado<sup>2,4,9</sup>. Los procedimientos para realizar el injerto sinusal se pueden llevar a cabo antes o en el momento de colocar el implante<sup>2,9,11</sup>. Tras el injerto del seno maxilar se ha demostrado mediante histología en animales<sup>12</sup> y en humanos<sup>13-15</sup> la neoformación ósea. En la conferencia de consenso celebrada en 1996 sobre el tema de la elevación del suelo del seno maxilar, basada en la experiencia clínica de 38 cirujanos que habían colocado 3.554 implantes en 1.007 maxilares posteriores, se llegó a la conclusión de que el injerto sinusal es un procedimiento eficaz.

La investigación dental emplea la histomorfometría cualitativa y cuantitativa como un método para evaluar la integración ósea de los implantes dentales, los biomateriales y los procedimientos regenerativos<sup>16,17</sup>. La histomorfometría ósea<sup>18-21</sup> permite evaluar numerosos parámetros de estructura y volumen óseos, incluido el grosor trabecular (GTr) la separación trabecular (STr) y el número trabecular (NTr). También pueden evaluarse parámetros dinámicos como la formación ósea, el índice o tasa de reabsorción y el equilibrio óseo marcando el hueso con tetraciclina. Estos parámetros proporcionan información valiosa acerca del desarrollo del tejido óseo durante el período de cicatrización o tras realizar la carga funcional<sup>18-23</sup>.

Tradicionalmente, el análisis morfométrico del hueso se ha valorado a partir de secciones histológicas en dos dimensiones (2D) a la que se añadió una tercera dimensión (3D) sobre la base de la estereología. En un intento por mejorar la evaluación de la conectividad ósea, se han ido proponiendo otros procedimientos en 3D<sup>24,25</sup>. La microtomografía computarizada (microTC) constituye un abordaje alternativo no cruento para destacar y cuantificar el hueso en 3D, permitiendo obtener imágenes tridimensionales de alta resolución y mediciones cuantitativas de la estructura trabecular ósea<sup>26,27</sup>. El proceso histológico descrito previamente es un procedimiento destructivo y que además consume una gran cantidad de tiempo<sup>29</sup>, pero que proporciona imágenes en alta resolución, de con-

traste y un gran número de distintas evaluaciones, incluido el análisis celular<sup>30</sup>. El empleo de la histología junto a la microTC ha dado como resultados una mejora en el conocimiento de los biomateriales<sup>31-34</sup>. Recientemente se ha utilizado la microTC para una evaluación cuantitativa en 3D de biopsias óseas que contenían biomateriales rígidos en el seno maxilar<sup>33</sup> y para aplicarlos a distintos parámetros histomorfométricos, siendo los resultados comparables a los obtenidos con la histomorfometría tradicional (estándar).

El desarrollo de la regeneración tisular ósea en el seno maxilar sigue teniéndose que aclarar por medios biomecánicos, especialmente cuando se emplean biomateriales como sustitutos óseos. Por ello, el empleo de la microTC para analizar la arquitectura ósea en 3D y su interacción con los biomateriales es de extrema importancia para clarificar mejor las implicaciones biomecánicas del hueso recientemente regenerado, dado que este hueso debe ser capaz de proporcionar un anclaje funcional potente a los implantes. El biomaterial cerámico enriquecido con magnesio utilizado en el presente estudio demostró ser, ya anteriormente, el más soluble cuando se lo compara con la hidroxiapatita<sup>35-38</sup> y demostró ser, mediante pruebas histológicas, un sustituto óseo óptimo para rellenar los defectos originados tras una exodoncia en humanos<sup>39</sup>.

El objetivo del presente estudio consistió en evaluar, mediante microTC, la neoformación ósea de biopsias obtenidas de injertos sinu-

sales con hueso autógeno mezclado con biomaterial cerámico enriquecido con magnesio.

## Método y materiales

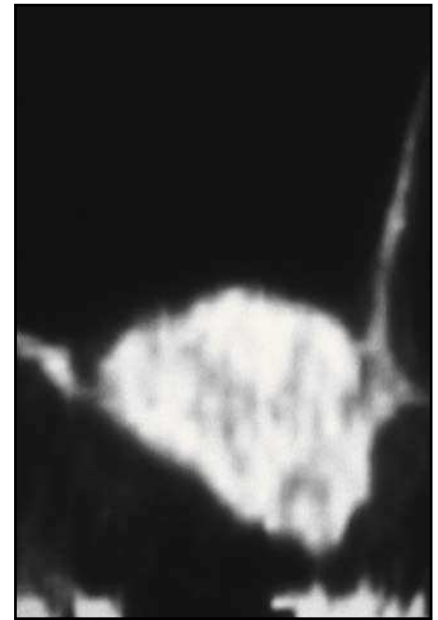
Se realizaron injertos óseos en el seno maxilar de 11 pacientes en perfecto estado de salud general, quienes requerían la colocación de implantes dentales en el maxilar posterior atrófico. Todos los pacientes habían dado su consentimiento informado. Para el injerto se utilizó un sustituto óseo de base cerámica (SINTlife, Fin-ceramica) mezclado con un 10 % de fragmentos de hueso autógeno extraídos de zonas dadoras intraorales (figura 1). Se practicó una ventana quirúrgica lateral para acceder al seno maxilar, preservando cuidadosamente la membrana sinusal<sup>5-9,15,33</sup>, y se insertó el injerto óseo a través de la ventana para obtener de 15 a 20 mm de aumento óseo, según la medición obtenida con una sonda periodontal. Se empleó una membrana de colágeno (Paroguide, Vebas) para cerrar el acceso quirúrgico al seno, y se añadió un antibiótico (metronidazol) al injerto (Deflamon). Se utilizó el hueso autógeno para añadir los componentes celulares a los gránulos de cerámica osteoconductores. El volumen de injerto requerido se determina a partir de una cuidadosa y rigurosa planificación del tratamiento.

A los 8 meses de haberse realizado el injerto óseo se tomó una TC para examinar la osteogénesis (figura 2). Se practicó una segunda intervención quirúrgica para colocar los



**Figura 1** (izquierda) Sustrato óseo a base de cerámica mezclada con un 10 % de hueso autógeno.

**Figura 2** (derecha) Tomografía computarizada obtenida a los 8 meses de haber realizado el injerto de seno maxilar.



implantes, y se llevó a cabo una biopsia de los especímenes de hueso cilíndrico extraídos de los senos maxilares tratados con una trefina a lo largo del eje de inserción del implante. Una vez habían sido fijados para el análisis histológico, los especímenes se enviaron a la Biomaterials Clinical Research Association y fueron procesados para su examen con microTC.

### *Preparación de la muestra*

Las biopsias óseas se irrigaron inmediatamente con solución salina, se fijaron con formol al 10 %, se deshidrataron en series de irrigaciones a base de alcohol de graduación ascendente y se sumergieron en resina Remacryl (Istituto Sant'Orsola, Universidad de Boloña). Tras la polimerización, las muestras estaban lis-

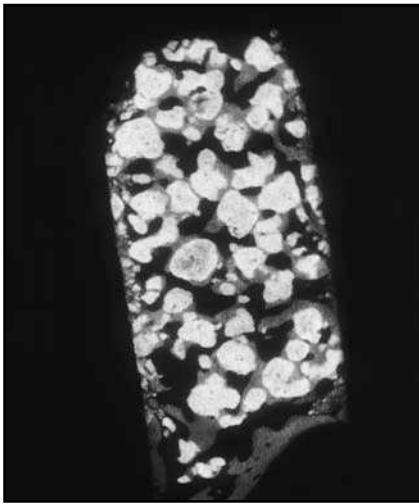
tas para ser evaluadas mediante microTC y, subsecuentemente, para proceder a su examen histológico no descalcificado.

### *Procesado mediante microTC*

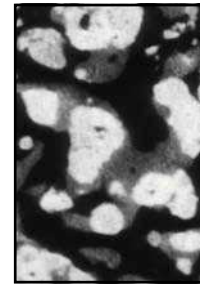
Los especímenes se examinaron utilizando un sistema de microTC de alta resolución (mCT40, Scanco Medical) en módulo multicortes. Cada grupo de datos de una imagen en 3D estaba formado por 400 cortes de microTC aproximadamente ( $1.024 \times 1.024$  píxeles con niveles/escalas de grises de 16 bits)<sup>27,31-34</sup>. Las imágenes de cada corte permiten realizar un examen morfológico y un análisis morfométrico en dos dimensiones (corresponden a una proyección bidimensional). Los especímenes se escanearon en los ejes x, y y z a una resolución de 20  $\mu\text{m}$

aproximadamente. El tamaño del vóxel era de  $15 \times 15 \times 15 \mu\text{m}^3$ . El tiempo de escaneado para cada espécimen fue de aproximadamente 6 horas. Las mediciones con MicroTC de la interfase hueso-injerto se realizaron ajustando los umbrales de la escala de grises<sup>33</sup>. El conjunto de datos en 3D se segmentó utilizando dos umbrales diferentes para el hueso y el biomaterial de cerámica para separar los distintos materiales. El primer umbral se determinó para observar tanto el hueso como el injerto, y el segundo, para visualizar las partículas de cerámica del injerto<sup>33</sup>. Al restar la medida obtenida de las partículas de injerto residual de las medidas obtenidas del volumen tisular mineralizado (hueso neoformado + volumen del injerto) fue posible medir el volumen de hueso neoformado.





**Figura 3** (izquierda) *Análisis bidimensional mediante microTC de una muestra biopsiada. Las partículas de biomaterial se han desarrollado como parte de las trabéculas que forman la estructura ósea. Las trabéculas óseas parecen ser más gruesas hacia coronal, y más delgadas en sentido apical ( $\times 8$  aumentos).*



**Figura 4** (derecha) *Análisis bidimensional mediante microTC de una muestra de biopsia. Radiográficamente podían observarse tres densidades: una densidad elevada con una forma granular, que representa los gránulos de biocerámica (blanco); una densidad menor, con una morfología típica de trabéculas óseas mineralizadas (gris), y una densidad muy baja, que representa el tejido óseo hemopoyético desmineralizado. La mayor parte de las partículas de cerámica se hallaban incluidas en el hueso mineralizado nuevo ( $\times 324$  aumentos).*

### Mediciones morfométricas

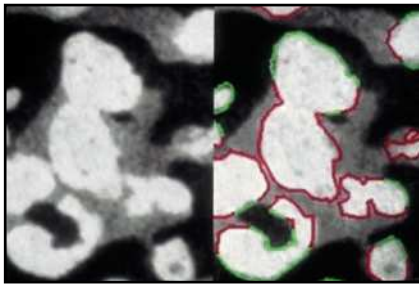
Los parámetros morfométricos de interés, calculados automáticamente mediante la microTC, fueron los siguientes: volumen del espécimen total (VT), volumen de tejido mineralizado (VM), volumen de las partículas de injerto residual (VI), densidad de la conectividad, TbN, TbTh y TbSp. El VM representa la cantidad de volumen de tejido mineralizado, de hueso e injerto presente en los especímenes, mientras que el VI representa la cantidad de partículas de cerámica del injerto residual, que sigue presente en los especímenes. La densidad de la conectividad y los índices de conectividad (TbN, TbTh y TbSp) se calcularon para obtener un indicador de la potencia ósea. El contacto del hueso con el injerto (CHI) se calculó manualmente a partir de 3 secciones por muestra con objeto de medir la capacidad de conducción ósea de los gránulos.

### Resultados

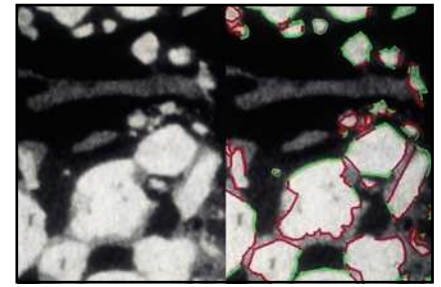
Todos los senos cicatrizaron sin ninguna complicación. La TC efectuada a los 6 y 8 meses tras la cirugía mostró, consecuentemente, una cantidad ósea satisfactoria por cada lecho del implante, pero el nuevo tejido formado parecía haberse reducido en altura entre un 10-30 % aproximadamente, frente a las medidas obtenidas el mismo día de la cirugía. De hecho, la diferencia media de la altura del injerto fue de  $0,84 \pm 0,466$  mm (pérdida ósea).

#### Resultados morfométricos mediante microTC

El VT medio (VM + VI) fue de 66,63 % ( $\pm 15,95$  %), el valor medio de VI fue de 31,55 % ( $\pm 12,40$  %) y el valor medio de VM fue de 35,08 % ( $\pm 5,87$  %). La densidad de conectividad media fue 219,42 ( $\pm 18,17$ ). Los índices de



**Figura 5** (izquierda) Parte coronal de la muestra biopsiada. Conectados a los gránulos de biocerámica se observan trabéculas de gran tamaño de hueso neoformado maduro y relativamente denso (compacto), que se hallan completamente rodeadas de hueso y parece que no ha sido reabsorbido. Línea roja = gránulos en contacto con el hueso mineralizado; línea verde = gránulos en contacto con tejido óseo hematopoyético desmineralizado (médula ósea) ( $\times 30$  aumentos).



**Figura 6** (derecha) Parte apical de la muestra biopsiada. Las partículas del injerto parecen reabsorbidas y se han reducido a minúsculas piezas. Línea roja = gránulos en contacto con el hueso mineralizado; línea verde = gránulos en contacto con tejido óseo hematopoyético desmineralizado (médula ósea) ( $\times 30$  aumentos).

conectividad medios de TbN, TbTh y TbSp fueron  $5,52 (\pm 1,23)$ ,  $0,22 (\pm 0,03)$  y  $0,14 (\pm 0,01)$ , respectivamente. El valor medio del CHI fue del 68 %.

#### *Descripción morfológica de las imágenes en 3D y 2D obtenidas mediante microTC*

El análisis bidimensional mediante microTC mostró un hueso denso compuesto de trabéculas gruesas, perfectamente conectadas entre sí (figura 3). Los cortes bidimensionales distinguían los gránulos de SINTlife del hueso, dado que los huesos eran más radioopacos que las trabéculas óseas (figura 4). En la parte coronal de las muestras biopsiadas se hallaron, con frecuencia, trabéculas de gran tamaño entre los gránulos de SINTlife, allí donde el hueso tenía la apariencia de un hueso maduro y denso (compacto) y

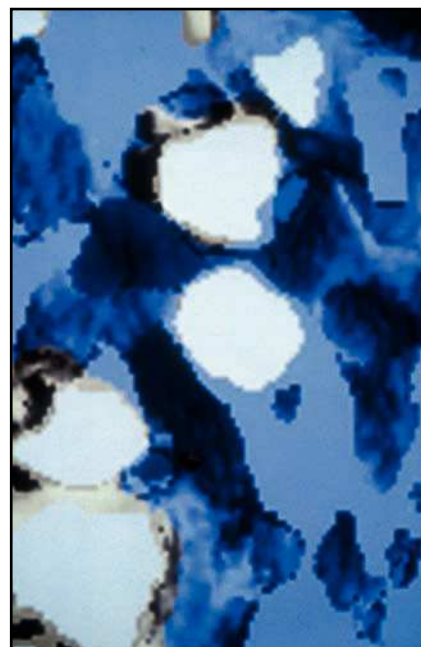
con un elevado CHI (figura 5). En la parte apical de las muestras, alrededor de los gránulos de biocerámica, había tejido medular blando cruzado por unas pocas y muy finas trabéculas mineralizadas similares a las que suele presentar el hueso fibrilar, con un escaso CHI (figura 6).

El análisis tridimensional mediante microTC (figura 7) mostró un hueso denso (compacto) compuesto de trabéculas gruesas, perfectamente conectadas entre sí y a las partículas del injerto. En la parte coronal de las muestras biopsiadas los gránulos parecían menos densos (compactos), de menor tamaño o desmenuzados (figura 8), mientras que en la parte apical, los gránulos parecían más densos, no habían sido reabsorbidos y se hallaban prácticamente intactos (figura 9). Mediante una técnica de retoque de la imagen<sup>32,33</sup> se «escondió» el hueso, de manera que se pudo apreciar mejor la distribución de los gránulos en el

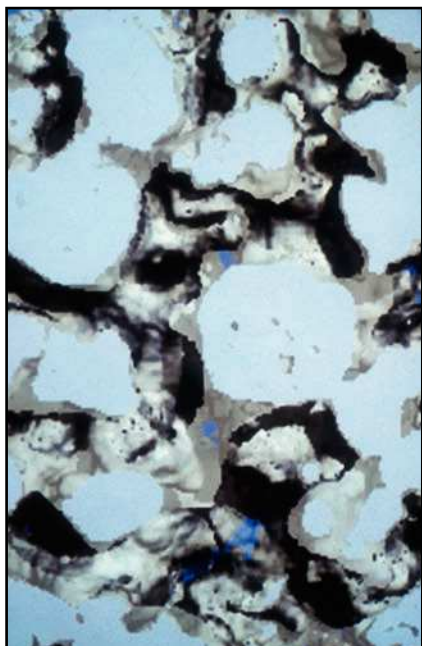
espacio. La parte central de las muestras biopsiadas mostraban gránulos gruesos y densos (compactos), aparentemente no reabsorbidos (figura 10), mientras que en las partes coronal y apical de las muestras, los gránulos solían ser menos densos y de un tamaño más reducido o desmenuzados (figura 11).



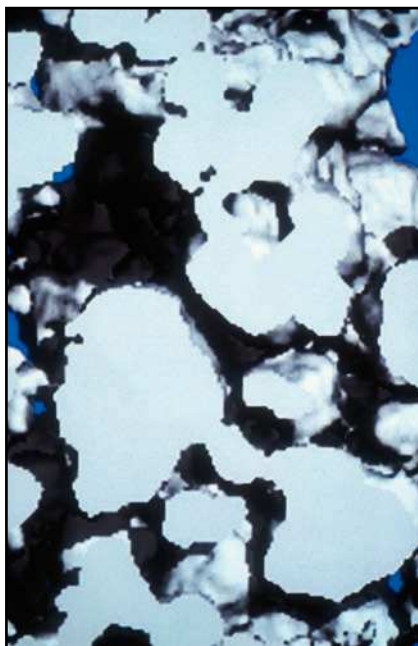
**Figura 7 (izquierda)** Imagen tridimensional obtenida mediante microTC de una muestra biopsiada. Una red de trabéculas óseas gruesas, conectadas mediante finas columnas de hueso, se ha organizado en una estructura en placa orientada oblicua o paralelamente a la superficie ósea de la cresta alveolar. La estructura mineralizada era densa y se observan pequeñas lagunas de médula. Azul claro = trabéculas de hueso maduro; gris = trabéculas de neoformación ósea; blanco = gránulos de biocerámica ( $\times 8$  aumentos).



**Figura 8 (derecha)** Parte coronal de la muestra biopsiada. En la imagen puede verse hueso denso (compacto) compuesto de trabéculas gruesas, maduras y perfectamente conectadas entre sí (azul claro). Alrededor de algunos gránulos de cerámica también son visibles trabéculas finas, menos maduras (gris). Las partículas de biocerámica (blanco) de bordes redondeados son visibles en la estructura ósea. En esta parte de la biopsia parecía que las partículas de cerámica habían reducido su volumen ( $\times 25$  aumentos).



**Figura 9** Parte apical de la muestra. Las trabéculas óseas (gris) eran más delgadas y su orientación poco organizada. Una gran cantidad de partículas de biocerámica (blanco) se hallaron encastadas en la matriz ósea, principalmente en contacto con el hueso mineralizado ( $\times 30$  aumentos).



**Figura 10** Análisis de la parte central de la muestra biopsiada utilizando una técnica de substracción. El material del injerto se separó virtualmente del hueso para permitir ver únicamente el injerto de cerámica (forma, dimensión y distribución en 3D de las partículas en el espacio) ( $\times 30$  aumentos).



**Figura 11** Análisis de la parte apical de la muestra biopsiada utilizando la técnica de substracción. Si se compara con el análisis de la parte central (ver figura 10) los gránulos de biocerámica son más pequeños y menos densos ( $\times 30$  aumentos).

## Discusión

A los pocos meses de producirse la cicatrización, la densidad del hueso regenerado suele ser muy baja, dependiendo del tiempo empleado en la cicatrización<sup>40</sup> y de la densidad del hueso preexistente<sup>40-42</sup>. Las cargas aplicadas sobre el maxilar posterior son extremadamente elevadas dado que los dientes posteriores se hallan situados muy cerca de la articulación temporomandibular<sup>33</sup>. Por ello, los análisis tridimensionales del hueso regenerado tras el injerto de seno maxilar y la confirmación del soporte mecánico podría determinar con más acierto el tiempo ideal de cicatrización del injerto y las condiciones de carga. La microTC, técnica introducida en 1989<sup>26</sup>, ha experimentado un reciente desarrollo<sup>27,43</sup> y ha sido validada<sup>44</sup> para la representación en 3D de la arquitectura del hueso trabecular gracias a una serie de estudios que han demostrado la excelente correlación que mantiene con la histología bidimensional convencional<sup>31-34,45</sup>. Las propiedades mecánicas del hueso dependen en gran medida de su estructura tridimensional<sup>27,44-46</sup>, que se mide a partir del volumen óseo y los índices de conectividad. El objetivo final de toda medición ósea llevada a cabo en pacientes es el de estimar la dureza del hueso<sup>33,42,47</sup>. En algunas muestras, era evidente que el hueso era ideal para la colocación y carga de los implantes, pero los valores de conectividad se calcularon, en cualquier caso, para todo el material mineralizado existente, incluidos los

gránulos de biomaterial duro. En futuros estudios será muy importante determinar, a través de pruebas biomecánicas, las propiedades del hueso regenerado con biomateriales de cerámica y, a través de estudios clínicos e histológicos, la capacidad funcional de estos gránulos, puesto que el hueso se halla sujeto a un continuo remodelado y adaptación a las fuerzas mecánicas aplicadas<sup>16,18,19,22,23,40,42,47,48</sup>. Es sobradamente conocido que cuando se comparan con el hueso natural vital, los sustitutos óseos disponibles y comercializados en el mercado presentan diferentes propiedades mecánicas, así como ausencia de células, una estructura distinta y un comportamiento biológico atípico. Por ello, es preferible, en teoría, un sustituto óseo completamente reabsorbible<sup>42</sup>. El presente estudio muestra que, a los 8 meses de haber practicado la cirugía, una gran cantidad de gránulos seguían sin haber sido reabsorbidos. Este hecho es particularmente visible en la parte central de la muestra biopsiada, donde existe una gran cantidad de hueso neoformado. Por el contrario, en la parte coronal de la muestra, donde existía una gran cantidad de hueso neoformado, y apicalmente, donde la cantidad ósea presente era inferior, los gránulos de biocerámica parecían haberse reducido a fragmentos minúsculos. Probablemente, los gránulos atrapados en las grandes trabéculas óseas habían sido más rápidamente reabsorbidos por la actividad remodeladora del hueso, aunque esto mismo habría ocurri-

do en la parte apical, donde las trabéculas óseas eran muy finas y delgadas. Será necesario realizar un examen histológico convencional que explique este intrigante resultado.

El volumen de hueso mineralizado neoformado fue del 35,08 %, considerado suficiente para la colocación de un implante predecible<sup>15,33,49</sup>. Se trata de resultados que deben tenerse en cuenta y que pueden explicarse gracias a los efectos positivos que ejerce el biomaterial actual sobre la regeneración ósea; también pueden haber sido influidos positivamente por el efecto del antibiótico, por el hueso autógeno y por la membrana de colágeno que cubre el injerto. El hueso autógeno ha demostrado poseer propiedades osteoinductoras cuando se añade al material de relleno gracias a sus células vitales, a los factores de crecimiento y a su actividad quimiotáctica<sup>18,19,22,47,50</sup>. Por este motivo, no es posible afirmar con toda certeza que la adición de hueso autógeno al injerto puede haber ensombrecido la contribución del material de injerto en sí mismo. Son necesarios más estudios para resolver este problema. Otro tema intrigante referente al injerto del seno maxilar es la tendencia de la mayor parte de sustitutos óseos a presentar una reducción en el volumen del injerto tras la cicatrización<sup>4</sup>. En el presente grupo de pacientes la TC mostró una ligera reducción de la altura del injerto (de 1 a 2,4 mm) debida a la reabsorción o al ajuste de las partículas bajo la presión fisiológica de la membrana sinusal durante su funcionamiento.



Los valores obtenidos tras la medición coinciden con los cambios en la altura del injerto registrados por Jensen y cols. en 1998<sup>4</sup>, aunque las mediciones de estos estudios previos se habían tomado sobre radiografías panorámicas, siendo el período de evaluación de 3 años. En el presente estudio, la altura del injerto se midió durante la cirugía mediante una sonda periodontal y los niveles óseos se examinaron sobre imágenes por TC, y cuando tan sólo habían transcurrido 8 meses de su cicatrización. Por esta razón, no es posible comparar la reducción de la altura ósea, siendo necesarios más estudios para llegar a entender este interesante fenómeno.

Aun a pesar de que el presente estudio se realizó con un reducido número de muestras analizadas, los resultados han demostrado que la biocerámica enriquecida con magnesio combinada con hueso autógeno generó, en los injertos de seno maxilar, hueso neoformado de una elevada calidad y transcurridos únicamente 8 meses, de la misma manera que redujo el tiempo necesario para la cicatrización del injerto. Puesto que los sustitutos óseos suelen emplearse para injertos de seno maxilar se hace evidente la necesidad de llevar a cabo más estudios, especialmente para aclarar su capacidad de conducción ósea, su habilidad para ser reabsorbidos tras la cicatrización, su comportamiento funcional cuando el hueso se halla sujeto a diferentes estados o condiciones de carga, y el comportamiento de estos materiales en caso de infección.

## Bibliografía

1. Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. *Tissue-Integrated Prostheses*. Chicago: Quintessence, 1985:241-282.
2. Misch CE, Judy KW. Classification of partially edentulous arches for implant dentistry. *Int J Oral Implantol* 1987;4(2):7-13.
3. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981;52:155-170.
4. Jensen OT, Schulman LB, Block MS, Iacono VJ. Report of the Sinus Consensus Conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(suppl):11-45.
5. Lazzara RJ. The sinus elevation procedure in endosseous implant therapy. *Curr Opin Periodontol* 1996;3:178-183.
6. Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am* 1986;30:207-229.
7. Jensen OT. Allogeneic bone or hydroxylapatite for the sinus lift procedure? *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48:771.
8. Blomqvist JE, Alberius P, Isaksson S. Sinus inlay bone augmentation: Comparison of implant positioning after one- or two-staged procedures. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:804-810.
9. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980;38:613-616.
10. Cawood JJ, Stoelinga PJ, Brouns JJ. Reconstruction of the severely resorbed (Class VI) maxilla. A two-step procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994;23:219-225.
11. Kent JN, Block MS. Simultaneous maxillary sinus floor bone grafting and placement of hydroxylapatite-coated implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:238-242.
12. Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. Bone apposition onto oral implants in the sinus area filled with different grafting materials. A histologic study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 1995;6:155-163.
13. Wheeler SL, Holmes RE, Calhoun CJ. Six-year clinical and histologic study of sinus-lift grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:26-34.
14. Szabó G, Suba Z, Divinyi T, Haris A. HTR polymer and sinus elevation: A human histologic evaluation. *J Long Term Eff Med Implants* 1992;2:81-92.
15. Wallace SS, Froum SJ, Tarnow DP. Histologic evaluation of a sinus elevation procedure: A clinical report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996;16:47-51.
16. Garetto LP, Chen J, Parr JA, Roberts WE. Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: A histomorphometric comparison in four species including humans. *Implant Dent* 1995;4:235-243.
17. Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B, Krol JJ. A histomorphometric and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. *Clin Oral Implants Res* 1995;6:24-30.
18. Frost HM. A determinant of bone architecture. The minimum effective strain. *Clin Orthop Relat Res* 1983;(175):286-292.
19. Frost HM. The skeletal intermediary organization. *Metab Bone Dis Relat Res* 1983;4:281-290.
20. Frost HM. The regional acceleratory phenomenon: A review. *Henry Ford Hosp Med J* 1983;31:3-9.
21. Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest* 1983;72:1396-1409.
22. Roberts WE, Garetto LP, DeCastro RA. Remodeling of devitalized bone threatens periosteal margin integrity of endosseous titanium implants with threaded or smooth surfaces: Indications for provisional loading and axially directed occlusion. *J Indiana Dent Assoc* 1989;68:19-24.
23. Trisi P, Rebaudi A. Progressive bone adaptation of titanium implants during and after orthodontic load in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:31-43.

24. Mosekilde L. Consequences of the remodelling process for vertebral trabecular bone structure: A scanning electron microscopy study (uncoupling of unloaded structures). *Bone Miner* 1990;10:13–35.
25. Odgaard A, Andersen K, Melsen F, Gundersen HJ. A direct method for fast three-dimensional serial reconstruction. *J Microsc* 1990;159(pt 3):335–342.
26. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res* 1989;4:3–11.
27. R  gsegger P, Koller B, M  ller R. A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. *Calcif Tissue Int* 1996;58:24–29.
28. Donath K, Breuner G. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The S  ge-Schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 1982;11:318–326.
29. Chappard D, Legrand E, Pascaretti C, Basl   MF, Audran M. Comparison of eight histomorphometric methods for measuring trabecular bone architecture by image analysis on histological sections. *Microsc Res Tech* 1999;45:303–312.
30. Recker RR. *Bone Histomorphometry: Technique and Interpretation*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1983.
31. Rebaudi A, Trisi P. MicroCT scan: A new technique to investigate periimplant bone [abstract 47]. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:396.
32. Rebaudi A, Koller B, Laib A, Trisi P. Micro-computed tomographic analysis of the peri-implant bone. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:316–325.
33. Trisi P, Rebaudi A, Calvari F, Lazzara RJ. Sinus graft with biogran, autogenous bone, and PRP: A report of three cases with histology and micro-CT. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:113–125.
34. Nevins ML, Camelo M, Rebaudi A, Lynch SE, Nevins M. Three-dimensional micro-computed tomographic evaluation of periodontal regeneration: A human report of intrabony defects treated with Bio-Oss collagen. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:365–373.
35. Driessen FCM. Bioceramics of calcium phosphates. In: De Groot K (ed). *Bioceramics of Calcium Phosphate*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1983:1–32.
36. Bigi A, Falini G, Foresti E, Gazzano M, Ripamonti A, Roveri N. Magnesium influence on hydroxyapatite crystallization. *J Inorganic Biochem* 1993;49:69–78.
37. Bigi A, Marchetti F, Ripamonti A, Roveri N. Magnesium and strontium interaction with carbonate containing hydroxyapatite in aqueous medium. *J Inorganic Biochem* 1981;15:317–327.
38. Bigi A, Foresti E, Gregorini R, Ripamonti A, Roveri N, Shah JS. The role of magnesium on the structure of biological apatites. *Calcif Tissue Int* 1992;50:439–444.
39. Farina R, Scabbia A, Marzola A, Pretto M, Pressato D, Trombelli L. Valutazione istologica di apatite biomimetica sintetica in alveoli post estrattivi umani. *Implantologia* 2005;3:237–246.
40. Trisi P, Lazzara R, Rao W, Rebaudi A. Bone-implant contact and bone quality: Evaluation of expected and actual bone contact on machined and osseointegrated implant surfaces. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:535–545.
41. Trisi P, Rao W. The bone growing chamber: A new model to investigate spontaneous and guided bone regeneration of artificial defects in the human jawbone. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:151–159.
42. Trisi P, Rao W, Rebaudi A, Fiore P. Histologic effect of pure-phase beta-tricalcium phosphate on bone regeneration in human artificial jawbone defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:69–77.
43. Hildebrand T, R  gsegger P. Quantification of bone microarchitecture with the Structure Model Index. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 1997;1:15–23.
44. M  ller R, Van Campenhout H, Van Damme B, et al. Morphometric analysis of human bone biopsies: A quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. *Bone* 1998;23:59–66.
45. Sennerby L, Wennerberg A, Pasop F. A new microtomographic technique for non-invasive evaluation of the bone structure around implants. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:91–94.
46. Dalstra M, Huiskes R, Odgaard A, van Erning L. Mechanical and textural properties of pelvic trabecular bone. *J Biomech* 1993;26:523–535.
47. Roberts WE, Simmons KE, Garetto LP, DeCastro RA. Bone physiology and metabolism in dental implantology: Risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dent* 1992;1:11–21.
48. Trisi P, Lazzara R, Rebaudi A, Rao W, Testori T, Porter SS. Bone-implant contact on machined and dual acid-etched surfaces after 2 months of healing in the human maxilla. *J Periodontol* 2003;74:945–956.
49. Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Weinstein R. Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:565–577.
50. Martin RB, Burr DB. *Function, Structure and Adaptation of Compact Bone*. New York: Raven Press, 1989.