

MEJORANDO LA PREDICTABILIDAD DE LAS REGENERACIONES ÓSEAS GUIADAS. PASADO, PRESENTE Y FUTURO.

JORDI CABALLÉ-SERRANO, SAMIR ABOUL-HOSN, JORDI GARGALLO-ALBIOL, VIVIANNE CHAPPUIS, DANIEL BUSER.

Jordi Caballé-Serrano. Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Facultad de Odontología, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España. Departamento de Cirugía Oral y Estomatología, Facultad de Odontología, Universidad de Berna, Berna, Suiza.

Samir Aboul-Hosn. Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Facultad de Odontología, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España.

Jordi Gargallo-Albiol. Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Facultad de Odontología, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España.

Vivianne Chappuis. Departamento de Cirugía Oral y Estomatología, Facultad de Odontología, Universidad de Berna, Berna, Suiza.

Daniel Buser. Departamento de Cirugía Oral y Estomatología, Facultad de Odontología, Universidad de Berna, Berna, Suiza.

Correspondencia a:

Jordi Caballé-Serrano
jordicase@uic.es

RESUMEN

EL TRATAMIENTO CON IMPLANTES DENTALES requiere con frecuencia técnicas de regeneración ósea. Para los procedimientos de regeneración ósea, existe una creciente demanda de injertos y sustitutos óseos con alta biocompatibilidad y osteoinductividad sin provocar un efecto antigénico. Los biomateriales óseos siempre han tratado de imitar los injertos de hueso autólogo debido a sus propiedades osteoinductivas, osteoconductoras y osteogénicas. Durante la última década, numerosos enfoques se han utilizado para alcanzar dichos objetivos por ejemplo con la aplicación de factores de crecimiento. Tras numerosos intentos de desarrollar nuevos biomateriales por parte de las compañías biotecnológicas, los injertos de hueso autólogo siguen siendo el estándar de oro para los procedimientos de aumento óseo. En este aspecto, los chips de hueso autólogo liberan un amplio espectro de factores de crecimiento y citoquinas que regulan el comportamiento de las células óseas.

En el presente artículo de revisión narrativa se discute el pasado, presente y futuro de la regeneración ósea guiada (ROG) mediante el uso de hueso autólogo y biomaterial óseo de origen bovino. Asimismo se presenta la técnica mediante fotografías incluyendo seguimiento radiológico y fotográfico a los cinco años.

La técnica de regeneración ósea guiada (ROG) presentada, está apoyada por la evidencia científica y proporciona una opción fiable de tratamiento a largo plazo. Los chips de hueso autólogo liberan al medio numerosos factores de crecimiento, posiblemente ayudando de esta forma a la rápida consolidación del injerto óseo.



J. Caballé-Serrano



Samir Aboul-Hosn



J. Gargallo-Albiol



Vivianne Chappuis



Daniel Buser

INTRODUCCIÓN

PARA LOS PROCEDIMIENTOS DE REGENERACIÓN ÓSEA existe la necesidad de desarrollar un biomaterial de relleno óseo que sea capaz de competir contra el actual estándar de oro, el hueso autólogo. En situaciones implantológicas comprometidas o cuando la disponibilidad de hueso autólogo es limitada, la técnica de regeneración ósea guiada (ROG) se puede implementar también con el uso de factores de crecimiento. Sin embargo, los procedimientos con mayor evidencia científica y mejores resultados a largo plazo incluyen el uso de injertos de hueso autólogo en combinación con biomateriales óseos de origen bovino (Buser y cols. 2013a). Actualmente existe una tendencia creciente del uso de terapias regenerativas óseas - en los últimos años el número de publicaciones en Medline-Pubmed de esta temática se han triplicado. No obstante, se sabe poco del funcionamiento básico de estos procesos y consecuentemente no se han podido diseñar estrategias para la mejora de dicha técnica.

El presente artículo de revisión narrativa tiene como objetivo proporcionar los conceptos necesarios para poder entender en conjunto el proceso de regeneración ósea guiada. Asimismo se discute el pasado y el presente de dicha técnica con la descripción en detalle del funcionamiento de los injertos de hueso autólogo. Por último se presentan posibles implementaciones de la técnica de ROG mediante el uso de factores de crecimiento derivados del hueso autólogo.

CONTENIDO

Pasado y presente de la regeneración ósea guiada (ROG)

El aumento de hueso mediante técnicas de ROG es un procedimiento común en cirugía oral, maxilofacial y ortopédica (Buser y cols. 2013b, Chiapasco y cols. 2009, Myeroff y Archdeacon 2011, Kuchler y Von Arx 2014). El aumento de hueso por medio de la ROG fue introducido por Dahlin et al. en 1988 para lograr una regeneración ósea con la ayuda de una membrana de barrera (Dahlin y cols. 1988). Antes del 1988, el concepto de crear un ambiente cerrado para promover la curación ya se utilizaba para regenerar nervios y tendones (Bassett y cols. 1956, Ashley y cols. 1959). En el campo óseo, Murray et. al. (Murray y cols. 1957) descubrieron que se formaba hueso bajo unos insertos de plástico que colocaron en defectos óseos en perros. Este estudio y muchos otros proporcionaron la evidencia preliminar que la regeneración ósea se mejora cuando se impide el crecimiento de tejido blando en el defecto óseo. Finalmente, el concepto de regeneración tisular guiada (RTG) para la regeneración periodontal (Gottlow y cols. 1986, Karring y cols. 1993) provocó el desarrollo del concepto de GBR a finales de los 1980.

El protocolo quirúrgico de la ROG exige el uso de una membrana de barrera en contacto con la superficie del hueso con el fin de evitar el crecimiento hacia el interior de células de tejido blando, y permitir el crecimiento en el interior de la ROG de células formadoras de hueso provenientes de los tejidos circundantes (Dahlin y cols. 1988, Linde y cols. 1993, Buser y cols. 1990, Buser y cols. 1995, Schenk y cols. 1994). Los biomateriales de relleno óseos se introdujeron en la década de 1990 para sostener las membranas y evitar un colapso (Tinti y Parma-Benfenati 1998, Simion y cols. 2007, Nevins y Mellonig 1992, Buser y cols. 1993, Jovanovic y Buser 1994). Existen cuatro grandes familias de biomateriales de rellenos óseos dependiendo de su origen o método de fabricación: los provenientes del propio paciente (injerto autólogo), los provenientes de otro individuo de la misma especie (aloinjerto), los de origen animal no humano (xenoinjerto) y los de origen sintético (biomaterial aloplástico). Mediante el uso de estos biomateriales se favorece el proceso de regeneración y la estabilidad a largo plazo del tejido formado (Jensen y cols. 2009).

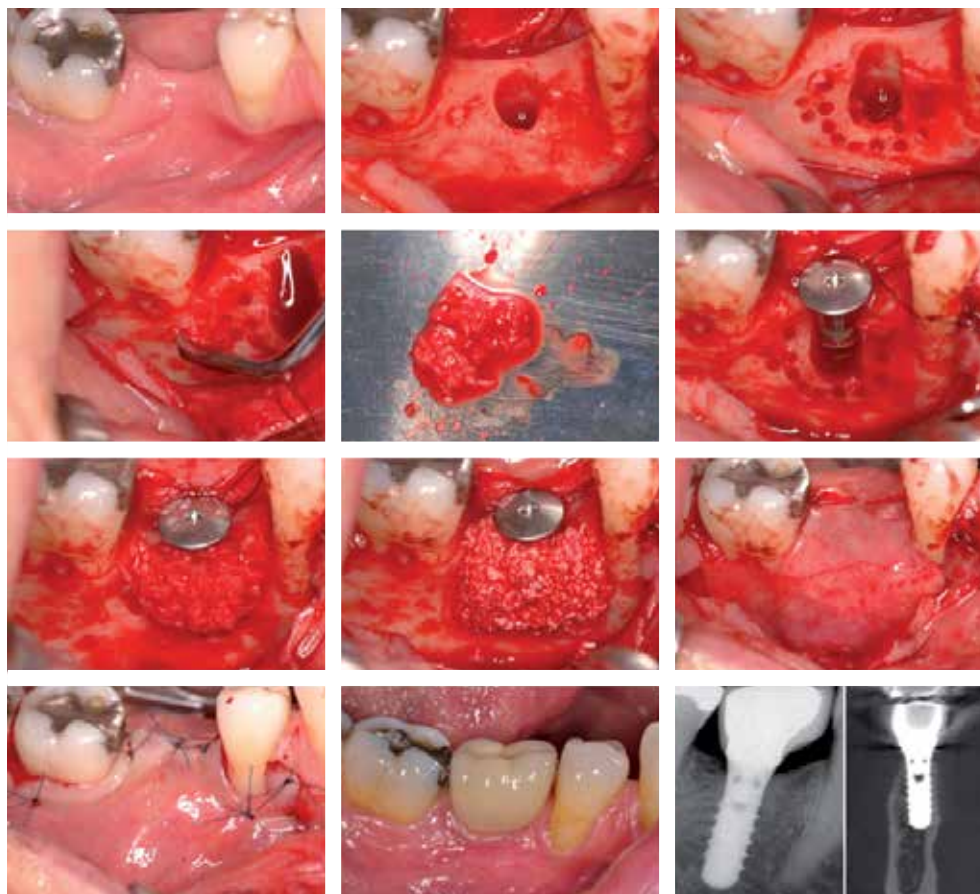


Figura 1.

Documentación gráfica de un caso en el que se realizó una regeneración ósea guiada con chips de hueso autólogo y biomaterial de origen bovino simultánea a la colocación de un implante dental. Para facilitar el sangrado se realizaron pequeñas corticotomías con una fresa de bola de tungsteno y se extrajeron chips de hueso de la misma zona con la ayuda de un rascador de hueso. En un recipiente estéril se recolectaron los chips de hueso con un poco de solución salina y sangre. Los chips de hueso autólogo se colocaron en una primera capa en contacto con el hueso nativo y el implante. A continuación, se colocó una segunda capa de biomaterial de origen bovino y una membrana de colágeno natural. Si la membrana presenta algo de movilidad se puede optar por la utilización de un sellador de fibrina. Pasados 3-4 meses, la corona definitiva es colocada. Las imágenes radiológicas mediante CBCT a los 5 años de la regeneración muestran como el tejido óseo en vestibular es estable y no hay pérdida ósea crestal.

Los diferentes biomateriales tienen diferentes propiedades. Los injertos de hueso autólogo tienen características únicas que hacen de él un material favorable para la regeneración ósea. Contienen células que pueden contribuir a la formación de hueso (Miron y cols. 2011, Miron y cols. 2013), sirven de andamio (Jensen y cols. 2006, Buser y cols. 1998) y contienen moléculas bioactivas que se liberan de la matriz ósea una vez se resorben (Crane y Cao 2014). Los aloinjertos presentan una mayor disponibilidad ya que proceden de bancos de tejidos y no causan morbilidad. Sin embargo, los aloinjertos también tienen limitaciones tales como diferencias inmunológicas con destinatario y alto coste (Gruskin y cols. 2012). Además, si los aloinjertos están desmineralizados sus propiedades mecánicas son inferiores comparado con otros biomateriales (Greenspan 2012). Los xenoinjertos eliminan casi todo el riesgo de reacciones inmunológicas adversas una vez han sido procesados para eliminar los componentes orgánicos. Las proteínas y los componentes orgánicos se retiran mediante métodos químicos y de calor para garantizar que el material es inerte y biocompatible. Finalmente, los sustitutos óseos aloplásticos pueden estar compuestos de diferentes materiales tales como el fosfato tricálcico e hidroxapatita. Los materiales aloplásticos son altamente biocompatibles, sin embargo sus propiedades biológicas siguen siendo inferiores en comparación a los chips de hueso autólogo (Jensen y cols. 2007).

DISCUSIÓN

AUNQUE LA MAYORÍA DE LOS PROCEDIMIENTOS DE ROG se realizan únicamente con biomateriales de relleno óseo y membranas, el uso de los factores de crecimiento recombinantes ha ganado popularidad para mejorar aún más la regeneración de los tejidos. Sin embargo, algunas limitaciones del uso de factores de crecimiento han sido reportados en la literatura (Burkus y cols. 2011, Knox y cols. 2011, Jovanovic y cols. 2007, Smucker y cols. 2006, Zara y cols. 2011). Estas limitaciones incluyen la corta vida útil del factor de crecimiento, la estabilidad de la proteína recombinante, las dosis suprafisiológicas requeridas, los altos costes económicos y los posibles efectos adversos, tales como la inflamación y la formación ósea anormal causada por altas dosis de dichos factores de crecimiento. A pesar del lanzamiento de diversos factores de crecimiento en los últimos años en el campo dental, los chips de hueso autólogo se han mantenido como el estándar de oro para los procedimientos de ROG.

Recientemente, se han descubierto nuevos elementos clave acerca de los chips de hueso autólogo. Un análisis proteómico de las proteínas liberadas por los injertos de hueso autólogo inmediatamente después de su recolección, reveló que los injertos de hueso autólogo liberan más de 40 factores de crecimiento diferentes que afectan a la actividad osteoblástica y osteoclástica (Caballe-Serrano y cols. 2014, Brolese y cols. 2014). Estos factores de crecimiento liberados de forma natural justo después de la recolección de los chips de hueso autólogo, afectan a las células capaces de formar y reabsorber hueso. La presente propiedad reguladora de las células contiguas a la zona de la ROG se puede considerar como la cuarta propiedad de los injertos de hueso autólogo.

El efecto estimulante de los factores de crecimiento liberados por los injertos de hueso autólogo, puede haber jugado un papel positivo en los resultados observados a largo plazo en regeneraciones óseas guiadas utilizando injertos de hueso autólogo en combinación con xenoinjertos. La ROG es ampliamente utilizada simultánea a la colocación de implantes dentales utilizando una combinación de chips de hueso autólogo y xenoinjerto de origen bovino cubierto por una membrana de barrera de colágeno no reticulado (Buser y cols. 2008). Recientes estudios a largo plazo utilizando CBCT para medir el grosor del tejido duro alrededor de los implantes dentales, ha demostrado una excelente estabilidad a largo plazo de la pared ósea vestibular aumentada mediante ROG (Buser y cols. 2013a). En la figura 1 se muestra un caso en el que se realizó la colocación de un implante temprano con ROG utilizando chips de hueso autólogo en combinación con xenoinjerto. En la misma figura se puede observar la estabilidad del tejido duro vestibular al implante al cabo de cinco años. La técnica utilizada se describe en detalle en la figura 1. La gran predictabilidad de la técnica y la estabilidad de los tejidos duros se atribuye en parte a la utilización de chips de hueso autólogo y de los factores de crecimiento que son capaces de liberar naturalmente. Apoyándonos en los resultados *in vitro* obtenidos se puede asumir que los chips de hueso promovieron la formación ósea no sólo en la superficie del implante expuesto sino también en la capa superficial de las partículas de xenoinjerto.

CONCLUSIÓN

LA REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA es un tratamiento predecible en situaciones complejas en la terapia de implantes. Hay diversos biomateriales disponibles para realizar dicha ROG, no obstante, los mejores resultados a largo plazo se han obtenido utilizando injertos de hueso autólogo en combinación con xenoinjertos óseos. Los injertos de hueso autólogo son capaces de liberar naturalmente y de forma inmediata, un amplio espectro de factores de crecimiento que guiarán todo el proceso de la regeneración. Gracias a este fenómeno, la consolidación del injerto en regeneraciones óseas usando injertos de hueso autólogo será más rápida. Además de esta rápida consolidación del injerto, en un futuro la utilización de los factores de crecimiento propios del paciente pueden ofrecer una ventaja económica en terapias regenerativas óseas, ya que estos factores de crecimiento están disponibles sin ningún gasto adicional y por lo tanto mejorando la rentabilidad de dichos procedimientos.

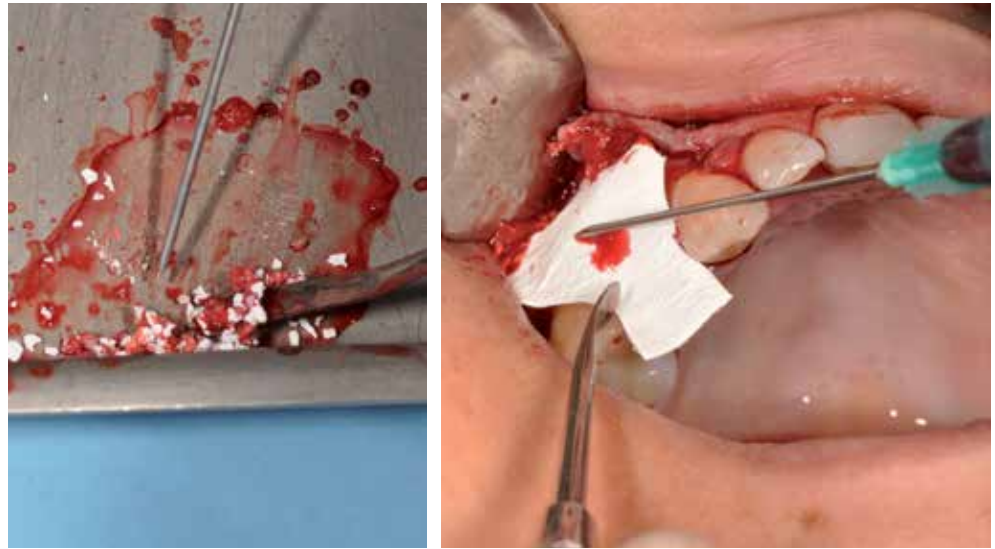


Figura 2.

Documentación gráfica de una hipotética implementación de la regeneración ósea guiada mediante el uso de los factores de crecimiento liberados por los injertos de hueso autólogo. La solución salina y la sangre que han estado en contacto con los chips de hueso autólogo, se recogerían para aplicarlos en los biomateriales. La presente implementación es hipotética y requiere evidencia científica clínica.

RELEVANCIA CLÍNICA

EL ACTUAL PROCEDIMIENTO DE ROG no contempla la extracción y utilización de los factores de crecimiento autólogos para bioactivar las partículas de xenoinjerto o las membranas de colágeno. Existe la posibilidad de que la utilización de los factores de crecimiento derivados del hueso autólogo con biomateriales podría estimular la formación de hueso nuevo durante la cicatrización. Una posible implementación sencilla de la técnica de la ROG sería colocar los chips de hueso autólogo en una placa estéril con solución salina y sangre del propio paciente. Al cabo de unos minutos se recogería el medio que contendría los factores de crecimiento liberados por los chips de hueso autólogo, pudiéndolos usar en la zona de la regeneración. En la figura 2 a modo de ejemplo, se ilustra cómo se podría realizar esta implementación.

IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

RECIENTES ESTUDIOS *in vitro* han demostrado que tanto los xenoinjertos como las membranas de colágeno, se pueden tratar con los factores de crecimiento derivados del hueso autólogo, bioactivando de esta forma los biomateriales (Caballe-Serrano y cols. 2016a, Caballe-Serrano y cols. 2016b). Sin embargo, estos hallazgos *in vitro* necesitan una confirmación adicional con modelos animales mediante técnicas histológicas y histomorfométricas. Se puede prever que en un futuro estos hallazgos puedan tener el potencial de modificar los procedimientos actuales de ROG para mejorar los resultados regenerativos y para acortar aún más los periodos de curación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ashley FL, Stone RS, Alonsoartieda M, Syverud JM, Edwards JW, Sloan RF, Mooney SA. (1959) Experimental and clinical studies on the application of monomolecular cellulose filter tubes to create artificial tendon sheaths in digits. *Plastic and Reconstructive Surgery and the Transplantation Bulletin*, **23**, 526-34.
- Bassett CA, Campbell JB, Girado JM, Rossi JP, Seymour RJ. (1956) Application of monomolecular filter tubes in bridging gaps in peripheral nerves and for prevention of neuroma formation; a preliminary report. *Journal of Neurosurgery*, **13**, 635-7.
- Brolese E, Buser D, Kuchler U, Schaller B, Gruber R. (2014) Human bone chips release of sclerostin and FGF-23 into the culture medium: an in vitro pilot study. *Clinical Oral Implants Research*.
- Burkus JK, Gornet MF, Glassman SD, Slosar PJ, Rosner MK, Deckey JE, Nowak J, Hatcher BM. (2011) Blood serum antibody analysis and long-term follow-up of patients treated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in the lumbar spine. *Spine*, **36**, 2158-67.
- Buser D, Bornstein MM, Weber HP, Grutter L, Schmid B, Belsler UC. (2008) Early implant placement with simultaneous guided bone regeneration following single-tooth extraction in the esthetic zone: a cross-sectional, retrospective study in 45 subjects with a 2- to 4-year follow-up. *Journal of Periodontology*, **79**, 1773-81.
- Buser D, Bragger U, Lang NP, Nyman S. (1990) Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clinical Oral Implants Research*, **1**, 22-32.
- Buser D, Chappuis V, Kuchler U, Bornstein MM, Wittneben JG, Buser R, Cavusoglu Y, Belsler UC. (2013a) Long-term stability of early implant placement with contour augmentation. *Journal of Dental Research*, **92**, 1765-825.
- Buser D, Chappuis V, Kuchler U, Bornstein MM, Wittneben JG, Buser R, Cavusoglu Y, Belsler UC. (2013b) Long-term Stability of Early Implant Placement with Contour Augmentation. *Journal of Dental Research*.
- Buser D, Dula K, Belsler U, Hirt HP, Berthold H. (1993) Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. I. Surgical procedure in the maxilla. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, **13**, 29-45.
- Buser D, Dula K, Belsler UC, Hirt HP, Berthold H. (1995) Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, **15**, 10-29.
- Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. (1998) Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clinical Oral Implants Research*, **9**, 137-50.
- Caballe-Serrano J, Bosshardt DD, Buser D, Gruber R. (2014) Proteomic analysis of porcine bone-conditioned medium. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **29**, 1208-15d.
- Caballe-Serrano J, Fujioka-Kobayashi M, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D, Miron RJ. (2016a) Pre-coating deproteinized bovine bone mineral (DBBM) with bone-conditioned medium (BCM) improves osteoblast migration, adhesion, and differentiation in vitro. *Clinical Oral Investigations*.
- Caballe-Serrano J, Sawada K, Miron RJ, Bosshardt DD, Buser D, Gruber R. (2016b) Collagen barrier membranes adsorb growth factors liberated from autogenous bone chips. *Clinical Oral Implants Research*.
- Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. (2009) Bone augmentation procedures in implant dentistry. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **24** Suppl, 237-59.
- Crane JL, Cao X. (2014) Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF-beta signaling in bone remodeling. *The Journal of Clinical Investigation*, **124**, 466-72.
- Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. (1988) Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **81**, 672-6.
- Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. (1986) New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *Journal of Clinical Periodontology*, **13**, 604-16.
- Greenspan DC. (2012) Physical And Chemical Properties Of Commercially Available Mineralized Bone Allograft. *Zimmer Dental*.
- Gruskin E, Doll BA, Futrell FW, Schmitz JP, Hollinger JO. (2012) Demineralized bone matrix in bone repair: history and use. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **64**, 1063-77.
- Jensen SS, Bosshardt DD, Buser D. (2009) En: BUSER, D., (editor) *20 years of guided bone regeneration in implant dentistry*. 2nd. edition ed.: Quintessence Publishing Co. Inc., Chicago.
- Jensen SS, Brogini N, Hjorting-Hansen E, Schenk R, Buser D. (2006) Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clinical Oral Implants Research*, **17**, 237-43.
- Jensen SS, Yeo A, Dard M, Hunziker E, Schenk R, Buser D. (2007) Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects: a histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clinical Oral Implants Research*, **18**, 752-60.
- Jovanovic S, Buser D. (1994) En: BUSER, D., DAHLIN, C. & SCHENK, R., (eds.) *Guided bone regeneration in implant dentistry*.: Quintessence Publishing Co., Inc., Chicago
- Jovanovic SA, Hunt DR, Bernard GW, Spiekermann H, Wozney JM, Wikesjo UM. (2007) Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. *Clinical Oral Implants Research*, **18**, 224-30.
- Karring T, Nyman S, Gottlow J, Laurell L. (1993) Development of the biological concept of guided tissue regeneration—animal and human studies. *Periodontology 2000*, **1**, 26-35.
- Knox JB, Dai JM, 3rd, Orchowski J. (2011) Osteolysis in transforaminal lumbar interbody fusion with bone morphogenetic protein-2. *Spine*, **36**, 672-6.
- Kuchler U, Von Arx T. (2014) Horizontal ridge augmentation in conjunction with or prior to implant placement in the anterior maxilla: a systematic review. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **29** Suppl, 14-24.
- Linde A, Thoren C, Dahlin C, Sandberg E. (1993) Creation of new bone by an osteopromotive membrane technique: an experimental study in rats. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, **51**, 892-7.
- Miron RJ, Gruber R, Hedbom E, Saulacic N, Zhang Y, Sculean A, Bosshardt DD, Buser D. (2013) Impact of bone harvesting techniques on cell viability and the release of growth factors of autografts. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, **15**, 481-9.
- Miron RJ, Hedbom E, Saulacic N, Zhang Y, Sculean A, Bosshardt DD, Buser D. (2011) Osteogenic potential of autogenous bone grafts harvested with four different surgical techniques. *Journal of Dental Research*, **90**, 1428-33.
- Murray G, Holden R, Roschlau W. (1957) Experimental and clinical study of new growth of bone in a cavity. *American Journal of Surgery*, **93**, 385-7.
- Myeroff C, Archdeacon M. (2011) Autogenous bone graft: donor sites and techniques. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, **93**, 2227-36.
- Nevins M, Mellonig JT. (1992) Enhancement of the damaged edentulous ridge to receive dental implants: a combination of allograft and the GORE-TEX membrane. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, **12**, 96-111.
- Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. (1994) Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, **9**, 13-29.
- Simion M, Fontana F, Rasperini G, Maiorana C. (2007) Vertical ridge augmentation by expanded-polytetrafluoroethylene membrane and a combination of intraoral autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (Bio Oss). *Clinical Oral Implants Research*, **18**, 620-9.
- Smucker JD, Rhee JM, Singh K, Yoon ST, Heller JG. (2006) Increased swelling complications associated with off-label usage of rhBMP-2 in the anterior cervical spine. *Spine*, **31**, 2813-9.
- Tinti C, Parma-Benfenati S. (1998) Vertical ridge augmentation: surgical protocol and retrospective evaluation of 48 consecutively inserted implants. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, **18**, 434-43.
- Zara JN, Siu RK, Zhang X, Shen J, Ngo R, Lee M, Li W, Chiang M, Chung J, Kwak J, Wu BM, Ting K, Soo C. (2011) High doses of bone morphogenetic protein 2 induce structurally abnormal bone and inflammation in vivo. *Tissue Engineering. Part A*, **17**, 1389-99.