

il medico  
**SPORTIVO**



*e-news*

**2009/2010**

**BIOFISICA ORTOPEDICA**

[www.ilmedicosportivo.it](http://www.ilmedicosportivo.it) [www.traumaesport.it](http://www.traumaesport.it)





# Indice

e-news **2009**

Revisione a cura della Redazione de "Il Medico Sportivo"

## Ultrasuoni ad impulsi a bassa intensità nel trattamento dei ritardi di consolidazione e delle non-union: una review

Carlo L. Romano, Delia Romano, Nicola Logoluso I.R.C.C.S. Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, Italy.

*Ultrasound in Med. & Biol.*, 2009; XX(X):1-8. .... p. 8

## Proteggere oggi la cartilagine articolare degli atleti: risultati di I-ONE terapia

Moderatori: L Massari, M Berruto

Relatori: Massari L, Sollazzo V, Quaglia F, De Mattei M, Fini M, Benazzo F, Zorzi C, Madonna V, Cortese F, Giannini S, Bevoni R, Buda R, Luciani D, Vannini F, Greggi M, Casella A, Cavazzuti G.

*Workshop I-ONE terapia, Convegno Isokinetic, Bologna, 2009.* ..... p. 18

## Approcci biologici al riparo della cartilagine

Alberto Gobbi,\* MD Lyndon Bathan,\* MD

\* *Orthopaedic Arthroscopic Surgery International Bioresearch Foundation.*

*J Knee Surg.* 2009; 22:36-44. .... p. 25

## Stimolazione biofisica nell'osteonecrosi della testa femorale

Leo Massari, Milena Fini<sup>1</sup>, Ruggero Cadossi<sup>2</sup>, Stefania Setti<sup>2</sup>, GianCarlo Traina

Department of Biomedical Sciences and Advanced Therapies, Orthopaedic Clinic, University of Ferrara, Italy,

<sup>1</sup>Laboratory of Experimental Surgery, Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna, Italy,

<sup>2</sup>IGEA, Clinical Biophysics, Carpi, Modena, Italy..

*IJO* 2009; 43 (1):3-7. .... p. 34

## Effetti della stimolazione con Campi Elettromagnetici Pulsati in pazienti sottoposti a revisione protesica dell'anca: studio randomizzato prospettico in doppio cieco

Dante Dallari <sup>1</sup>, Milena Fini <sup>2</sup>, Gianluca Giavaresi <sup>2</sup>, Nicolandrea Del Piccolo <sup>1</sup>, Cesare Stagni <sup>1</sup>, Luca Amendola <sup>1</sup>, Nicola Rani <sup>1</sup>,  
Saverio Gnudi <sup>3</sup>, and Roberto Giardino <sup>2</sup>

<sup>1</sup> VII Divisione di Ortopedia e Traumatologia, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna.

<sup>2</sup> Laboratorio di Studi di Chirurgia Preclinica, Istituto di Ricerca Codvilla-Putti, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna.

<sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Generale, Ortopedico Rizzoli, Bologna.

*Bioelectromagnetics* 2009; 30(6):423-430. .... p. 43

**e-news 2010**

Revisione a cura della Redazione de "Il Medico Sportivo"

## Campi elettromagnetici pulsati ed ultrasuoni pulsati a bassa intensità nel tessuto osseo

L. Massari et al.

*Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2009; 6(2):149-154. .... p. 53

## Stimolazione Biofisica

F Benazzo, G Zanon, Clinica Ortopedica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

"Biotechnologie applicate alla patologia articolare del ginocchio".

*Archivio di Ortopedia e Traumatologia* 2009; 120(3-4):44-46. .... p. 59



## Terapia fisica per il dolore cronico nelle pazienti con fratture vertebrali

Maurizio Rossini PhD<sup>o</sup>, Ombretta Viapiana PhD<sup>o</sup>, Davide Gatti PhD<sup>o</sup>, Francesca de Terlizzi JD\*, Silvano Adami PhD<sup>o</sup>

<sup>o</sup> Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università di Verona

\* Direzione Sviluppo Scientifico, IGEA SpA, Carpi.

*Clin Orthop Relat Res* 2010;468:735-740. .... p. 70

## Effetti della stimolazione biofisica sui tessuti osteo-articolari

Biagio Moretti, Angela Notarnicola, Stefania Setti\*, Lorenzo Moretti, Antonio Panella,

CRES study group (Cartilage Repair and Electromagnetic Stimulation) U.O. di Ortopedia e Traumatologia, Facoltà di Medicina

e Chirurgia - Policlinico Universitario di Bari, Piazza Giulio Cesare, 11, 70124 BARI

\* IGEA SpA - Clinical Biophysics, Via Parmenide 10/A, 41012 Carpi (MO).

*XII Convegno Nazionale della Italian Orthopaedic Research Society, Oral presentation.* .... p. 76

## Stimolazione elettromagnetica dell'osteogenesi in pazienti con frattura di collo del femore trattata con osteosintesi con viti cannulate: studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco

Cesare Faldini <sup>(a)</sup>, Matteo Cadossi <sup>(a)</sup>, Deianira Luciani <sup>(a)</sup>, Emanuele Betti <sup>(b)</sup>, Eugenio Chiarello <sup>(a)</sup> and Sandro Giannini <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup> Dipartimento di Chirurgia Ortopedica, Istituto Ortopedico Rizzoli, Università di Bologna, Bologna, Italy

<sup>(b)</sup> Dipartimento di Chirurgia Ortopedica, Ospedale Santa Chiara, Università di Pisa, Pisa, Italy.

*Current Orthopaedic Practice* 2010; 21(3):282-287. .... p. 81





Illustrissima Dottoressa, Illustrissimo Dottore,

IGEA dal 1980 si pone l'obiettivo di realizzare dispositivi medici per migliorare la qualità di vita dei pazienti. Un impegno che guida negli anni le scelte aziendali.

IGEA sviluppa la sua attività nell'ambito della biofisica ortopedica, l'applicazione di stimoli fisici a sistemi biologici in campo ortopedico, per favorire l'osteogenesi riparativa e la protezione della cartilagine articolare.

Scienza, innovazione, progettualità, tecnologia, qualità, efficacia e sicurezza sono i criteri guida per lo sviluppo di dispositivi medici innovativi in collaborazione con il medico.

IGEA vuole fornire, con questa raccolta di newsletter, un contributo all'aggiornamento del medico ortopedico su nuove ed efficaci opportunità terapeutiche.

## Ultrasuoni ad impulsi a bassa intensità nel trattamento dei ritardi di consolidazione e delle non-union: una review

*Carlo L. Romano, Delia Romano, Nicola Logoluso  
I.R.C.C.S. Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, Italy.  
Ultrasound in Med. & Biol., 2009; XX(X):1-8.*

### **Introduzione**

Il processo di guarigione di una frattura richiede oltre a opportuna fissazione e riduzione del sito di lesione anche l'attivazione sequenziale di diversi tipi cellulari e molecole biologicamente attive. Tuttavia anche mediante le più avanzate metodiche di trattamento oggi disponibili, circa il 5-10% delle fratture non guarisce.

Se il processo riparativo non avviene entro 3 mesi dall'evento traumatico o dall'operazione, si parla di "ritardo di consolidazione"; entro 9

mesi, di non-union. Sia i ritardi di consolidazione che le non-union determinano ulteriori sofferenze ed uno squilibrio funzionale prolungato al paziente, oltre che ad un aumento dei costi a carico del sistema sanitario.

Le non-union richiedono spesso complesse procedure chirurgiche aggiuntive atte a favorire la guarigione. La rimozione chirurgica aperta dei tessuti necrotici e l'applicazione di fissazione esterna od interna, nella maggioranza dei casi con innesto osseo, è tuttora considerata da molti



autori il “gold standard” del trattamento delle non-union. Il tasso di successo è fra il 70% ed il 90%, a seconda dell’ubicazione dell’osso e della metodica chirurgica.

La possibilità di stimolare la guarigione ossea attraverso stimoli fisici è stata ampiamente studiata negli ultimi 50 anni. Più recentemente sono state proposte diverse metodiche di trattamento biofisico allo scopo di ottenere percentuali di guarigione simili a quelle della chirurgia: campi elettromagnetici ad impulsi, stimolazione elettrica indotta da corrente diretta o da accoppiamento capacitivo, terapia ad onde d’urto extracorporea ed ultrasuoni pulsati a bassa intensità.

Questa review si occupa in modo particolare dell’efficacia e della tollerabilità degli ultrasuoni pulsati a bassa intensità, quale opzione di trattamento conservativo per i ritardi di consolidazione e le non-union, che rappresentano tuttora il settore di applicazione più interessante nell’ambito delle metodiche biofisiche di stimolazione riparativa ossea.

I primi resoconti sulla possibilità di stimolare l’osteogenesi mediante ultrasuoni risalgono agli anni 1949 e 1950. Presso l’Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano, Corradi e Cozzolino (1953) confermarono l’accelerazione della guarigione ossea di fratture recenti rispetto ai controlli nel radio di coniglio, mediante stimolazione con ultrasuoni a 500 mW/cm<sup>2</sup> ed escludono cambiamenti patologici nella formazione del callo. Questi Autori riportarono risultati simili anche nell’uomo, su un campione clinico limitato.

Da allora l’uso della LIPUS al fine di accelerare la guarigione ossea in fratture recenti si è estesa gradualmente al resto del mondo.

Nel 1994, negli Stati Uniti, uno studio clinico multicentrico verso placebo su fratture di tibia chiuse o aperte di grado I (Heckman 1994) ha dimostrato una significativa riduzione del tempo di guarigione clinica (24%), così come una diminuzione del 38% del tempo complessivo di guarigione (clinica e radiografica), rispetto al gruppo di controllo.

Rubin et al. (2001) riporta che la statunitense Food and Drug Administration ha approvato l'impiego di ultrasuoni a bassa intensità per la guarigione accelerata di fratture recenti nell'Ottobre 1994 e per il trattamento di nonunion conclamate nel Febbraio 2000.

## **Il trattamento con LIPUS**

Mentre si è visto che la tecnica ultrasonografica è in grado di migliorare il processo di guarigione radiografica delle fratture ed aumentare la densità ossea in femori di ratto ad intensità ridotte ( $11.8\text{mW/cm}^2$ ), è stato evidenziato che, nel range delle basse intensità (al di sotto dei  $100\text{mW/cm}^2$ ), la risposta degli osteoblasti all'applicazione degli ultrasuoni è direttamente correlata, in vitro, all'intensità applicata.

Il segnale di frequenza più comunemente utilizzato per stimolare l'osteogenesi è di 1.5 MHz ma anche valori più elevati (3 MHz) si sono dimostrati efficaci in differenti modelli animali e a varie intensità.

Il trattamento con LIPUS si esegue semplicemente applicando la sonda alla cute, precedentemente trattata con un gel, in corrispondenza del sito di frattura, per 20 min al giorno.

Il trattamento è effettuato al domicilio del paziente, dopo che egli è stato istruito sul corretto posizionamento della sonda, per un periodo che va dai 2 ai 6 mesi o più, fino alla completa guarigione.

## **Dati sperimentali e clinici**

In ambito clinico, le nonunion sembrano essere il risultato di diverse (e spesso poco note) condizioni che hanno impedito la guarigione ossea e le cause dell'insorgenza delle nonunion possono variare di paziente in paziente.

Numerosi studi clinici prospettici hanno valutato l'efficacia dei LIPUS nel trattamento dei ritardi di consolidazione e delle nonunion nell'uomo, ma considerazioni di tipo etico e la difficoltà a reclutare campioni omogenei di pazienti non hanno consentito lo svolgimento di studi in dop-



pio cieco, randomizzati. Nella maggior parte degli studi disponibili, ogni paziente reagisce sotto il proprio esclusivo controllo, essendo il trattamento con LIPUS l'unica variabile introdotta nel paziente con un ritardo di consolidazione o una non-union conclamata. È importante sottolineare che questo limite sembra essere applicabile a tutti gli attuali metodi di trattamento delle non-union, compresi i trattamenti chirurgici.

I risultati dei più importanti studi pubblicati sono riportati in Tabella 1.

Duarte e colleghi, nel più recente di due studi retrospettivi, hanno riportato un tasso di guarigione dell'85% su 385 non-union.

Risultati analoghi sono stati riportati da Mayr et al. (2002), Nolte et al. (2001) e da Gebauer et al. (2005) con un tasso di guarigione dell'86% in, rispettivamente, 29 e 67 non-union di lunga durata, trattate solo con LIPUS. Il tempo di guarigione medio è stato di 6 mesi dopo l'inizio dell'applicazione giornaliera di ultrasuoni.

Uno studio prospettico nazionale recentemente pubblicato sul trattamento con LIPUS nei ritardi di consolidazione in Giappone ha analizzato i fattori che ne influenzano l'efficacia. (Jingushi et al. 2007). In questo studio, il periodo di tempo medio dalla più recente operazione all'inizio del trattamento con LIPUS è stato di 11.5 (da 3 a 68) mesi ed il tasso di guarigione è stato del 75% in 72 casi di fratture a ossa lunghe. Si è evidenziata una significativa relazione fra il tasso di guarigione ed il periodo intercorso dal più recente intervento chirurgico all'inizio del trattamento con LIPUS in tutti i casi ed una relazione significativa fra il tasso di guarigione ed il tempo di prima osservazione del miglioramento radiologico dopo l'inizio del trattamento. Quando il trattamento con LIPUS è iniziato entro 6 mesi dall'intervento più recente, l'89.7% di tutte le fratture è guarita. Nei pazienti dove si poteva constatare entro quattro mesi di trattamento LIPUS un cambiamento nel sito di frattura, rilevabile radiologicamente, la probabilità di ot-

| <b>Autore</b>                                      | <b>Numero di casi</b> | <b>Unione ritardata (guarigione)</b> | <b>Non-union (guarigione)</b> | <b>Note</b>  |
|--|-----------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--|
| Jingushi S, Mizuko K, Matsushita T, Iteman (2007)  | 72                    |                                      | 75                            | Studio prospettico a livello Nazionale in Giappone |
| Romano CL, Zavatarelli A, Meani (2006)             | 49                    |                                      | 85                            | Non-union settiche                                 |
| Gebauer D, Mayer E, Orthrer B et al (2005)         | 67                    |                                      | 85                            | Tempo medio di guarigione: mesi                    |
| Rubin C, Bolander M, Ryaby JP, Hadjiargyrou (2001) | 1370                  | 89                                   |                               | Dati dal registro di prescrizione negli USA        |
| Rubin C, Bolander M, Ryaby JP, Hadjiargyrou (2001) | 1546                  |                                      | 83                            | Dati dal registro di prescrizione negli USA        |
| Nolte PA, van der Krans A, Patka P et al (2001)    | 29                    |                                      | 86                            |  |
| Mayr E, Wagner S, Ecker M, Rueter (2002)           | 64                    | 86                                   |                               |  |
| Mayr E, Wagner S, Ecker M, Rueter (2002)           | 36                    |                                      | 86                            |  |
| Duarte R, Xavier M, Choffle M, Mc Cabe JM (1996)   | 385                   |                                      | 85                            |  |
| Xavier and Duarte (1983)                           | 26                    |                                      | 70                            |  |

Tabella 1. Risultati degli studi più significativi sul trattamento dei ritardi di consolidazione e delle non-union con ultrasuoni ad impulsi di bassa intensità



tenere una guarigione ossea era più del 90%. È consigliato iniziare il trattamento con LIPUS entro 6 mesi dall'intervento più recente e "poiché la LIPUS si è dimostrata efficace senza causare grave invasività o qualsiasi rischio indebito al paziente, può essere considerata il trattamento di prima scelta per i casi di ritardi di consolidazione o non-union post-operatoria."

Rubin et al. (2001) hanno dimostrato che i ritardi di consolidazione (da 151 a 255 giorni dopo la frattura) e le non-union (più di 255 giorni dopo la lesione) presentavano una percentuale totale di guarigione dell'89% (n = 1370) e dell'83% (n = 1546), rispettivamente. Prendendo in considerazione il sito delle non-union, i dati mostrano tassi di guarigione del 69% per l'omero (102 su 148), 82% per il femore (213 su 259), 84% per la tibia (404 su 483), 86% per lo scafoide (101 su 118), 87% per il radio/ulna (60 su 69) e dell'89% per i metatarsi (81 su 91).

Quando una frattura non evidenzia segni radiologici di guarigione, in presenza di una infezione

batterica locale, si parla di ritardo di consolidazione o non-union settica. Ciò rappresenta uno degli eventi clinici più impegnativi in quanto l'infezione aggiunge un ritardo significativo nella guarigione ossea e può richiedere specifici trattamenti chirurgici.

La terapia con i LIPUS si è dimostrata efficace anche in presenza di non-union settiche (Romanò et al. 1999, 2006). Il nostro studio prospettico randomizzato si è svolto su 49 pazienti affetti da non-union settiche. LIPUS 20 min/giorno ed antibiotici sono stati gli unici trattamenti somministrati. Sono stati considerati fallimenti la necessità di ulteriori interventi chirurgici o la persistenza delle non-union al follow-up. I pazienti presentavano una media di  $1.6 \pm 2$  precedenti interventi chirurgici.

È stata ottenuta la guarigione ossea in 39 pazienti (85.1%), sette sono stati considerati fallimenti, mentre tre pazienti hanno deciso di interrompere il trattamento. Non sono stati rilevati effetti collaterali dovuti a LIPUS, neppure in presenza di

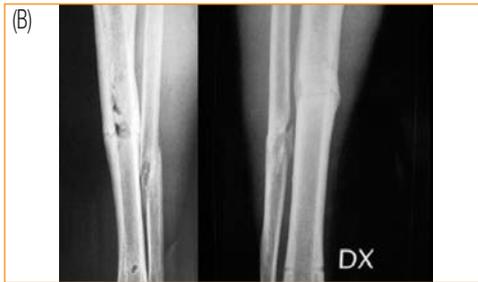
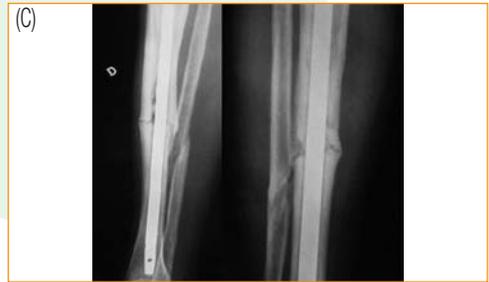


Fig. 1. (A) Uomo di 45 anni, incidente automobilistico. Frattura diafisaria esposta di grado Gustilo I di tibia e fibula, trattato con inserto intramidollare. Complicazione settica (*Staphylococcus aureus*). Radiografia 7 mesi dopo il trauma. Assenza di callo osseo. Sottoposto a LIPUS (FAST, IGEA SpA), 20 min/g. (B) Radiografia 11 mesi dopo il trauma; 4 mesi dall'inizio dei LIPUS: progressione del callo osseo. (C) Radiografia 18 mesi dopo il trauma e dopo la rimozione dell'inserto: completa guarigione ossea.

impianti metallici ed infezione. I pazienti non hanno mostrato disagio durante la terapia.

## Effetti biofisici degli ultrasuoni ed osteogenesi

I dati sperimentali e clinici dimostrano che il metabolismo del tessuto osseo è sensibile al trat-



tamento con LIPUS. Studi istologici mostrano che la terapia con i LIPUS influenza tutti i principali tipi cellulari coinvolti nella guarigione ossea, inclusi osteoblasti, osteoclasti, condrociti e cellule staminali mesenchimali.

Nonostante l'energia utilizzata dal trattamento LIPUS sia bassa, gli effetti sono evidenti.

### **Conclusioni**

Gli ultrasuoni esplicano un effetto significativo sui tessuti biologici e sulle cellule coinvolte nella guarigione ossea e nella riparazione delle fratture ed i dati disponibili in letteratura confermano l'effetto positivo di LIPUS nell'osteogenesi. La terapia con i LIPUS favorisce ed accelera in maniera significativa la guarigione di fratture recenti ed è efficace nel promuovere la guarigione ossea nei ritardi di consolidazione e nelle non-union asettiche e settiche. Sulla base degli studi disponibili, il trattamento con i LIPUS è stato approvato per le fratture recenti nel 1994 e per le non-union conclamate nel Febbraio 2000 ed è attualmente rim-

borsabile da parte di numerosi Enti pubblici o privati in numerosi Paesi Europei.

I vantaggi ed i limiti di LIPUS applicata alle non-union potrebbero essere così riassunti:

#### *Vantaggi*

(1) Efficacia. Le percentuali di guarigione ossea presenti in letteratura variano dal 70% al 93%. Prima si inizia il trattamento, migliori sono i risultati. Pazienti ad alto rischio di consolidazione e non-union prolungate nel tempo presentano i peggiori risultati.

(2) Tollerabilità. Non è stato riportato alcun effetto collaterale dovuto agli ultrasuoni pulsati a bassa intensità LIPUS, anche in presenza di innesti metallici, osteosintesi ed infezioni.

(3) Conservativa. LIPUS è un trattamento conservativo che può evitare la necessità di ulteriori complessi interventi chirurgici.

(4) Compliance. LIPUS è un trattamento domiciliare, di breve durata giornaliera, facile da eseguire ed auto-somministrato dal paziente che ha ricevuto adeguate istruzioni.

(5) Costo/beneficio. I ritardi di consolidazione e le non-union aumentano sensibilmente il costo totale di una frattura. LIPUS, in quanto terapia domiciliare e trattamento conservativo che può guarire 8 pazienti su 10, si è dimostrata essere una fonte potenziale di risparmio sui costi sanitari e presenta un favorevole rapporto costo/beneficio.

Heckman and Sarasohn-Kahn (1997) hanno consigliato l'impiego di LIPUS come trattamento aggiuntivo, stimando un risparmio totale nei costi di circa 13.000-15.000 US\$ a paziente.

### *Limiti*

(1) Guarigione a lungo termine. Il tempo medio di guarigione (da 3 a più di 6 mesi) rimane lungo, anche se le migliori possibili procedure chirurgiche alternative non determinano generalmente risultati significativamente migliori.

(2) Mancanza di studi randomizzati, controllati verso placebo. I gruppi degli studi riguardanti l'efficacia di LIPUS per il trattamento dei ritardi di consolidazione o non-union non presentano un gruppo di controllo, e non sono in cieco, aumentando

così il rischio di errori sistematici. Questo limite è condiviso con tutti i trattamenti disponibili per non-union, chirurgia compresa. L'ampia variabilità di sito di frattura, gravità e trattamento iniziali della frattura, numero di precedenti interventi chirurgici e tipo di paziente rendono estremamente difficoltosa la progettazione di uno studio randomizzato e la comparazione di gruppi omogenei di pazienti.

(3) Indicazioni d'uso. I risultati di LIPUS nel trattamento di non-union dipendono grandemente dalle corrette indicazioni.

Le più comuni controindicazioni al trattamento sono fratture o sintesi instabili, perdita ossea maggiore di 15 mm, grave deformità torsionale o assiale, ampie imperfezioni dei tessuti molli e bassa compliance del paziente.



## Bibliografia

1. Boyd HB, Lipinski SW, Wiley JH. Observations of nonunion of the shafts of the long bones, with a statistical analysis of 842 patients. *J Bone Joint Surg* 1961;43A:159–168.
2. Claes L, Ruter A, Mayr E. Low-intensity ultrasound enhances maturation of callus after segmental transport. *Clin Orthop Relat Res* 2005;430:189–194.
3. Einhorn TA. Current concepts review: Enhancement of fracture-healing. *Bone Joint Surg* 1995;77A:940–956.
4. Frankel VH, Mizuno K. Management of nonunion with pulsed, lowintensity ultrasound therapy - International results. In: Szabo Z, Lewis JE, Fantini GA, Sivalgi RS, eds. *Surgical technology international X*. San Francisco: Universal Medical, 2001:1–6.
5. Gebauer D, Mayr E, Orthner E, Ryaby JP. Low-intensity pulsed ultrasound: Effects on nonunions. *Ultrasound Med Biol* 2005;31:1391–1402.
6. Gossling H, Bernstein R, Abbott J. Treatment of ununited tibial fractures: A comparison of surgery and pulsed electromagnetic fields (PEMF). *Orthopaedics* 1992;15:711–719.
7. Gross TS, Edwards JL, McLeod KJ, Rubin CT. Strain gradients correlate with sites of periosteal bone formation. *J Bone Miner Res* 1997;12:982–988.
8. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing by noninvasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg* 1994;76A:26–34.
9. Hinsenkamp M, Ryaby J, Burny F. Treatment of nonunion by pulsing electromagnetic field: European multicenter study of 308 cases. *Reconstr Surg Traumat* 1985;19:147–151.
10. Kristiansen TK, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Roe LA. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, lowintensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg* 1997;79A:961–973.
11. Mandt PR, Gershuni DH. Treatment of nonunion of fractures in the epiphyseal-metaphyseal region of long bones. *J Orthop Trauma* 1987;1:141–51.
12. Marsh DR, Shak S, Elliott J, Kurdy N. The Ilizarov method in nonunion, malunion and infection of fractures. *J Bone Joint Surg* 1997;79B:273–279.
13. Mayr E, Frankel V, Rufner A. Ultrasound, an alternative healing method for nonunions? *Reconstr Orthop Trauma Surg* 2000;120:1–8.
14. Meani E, Romano CL. Low-intensity pulsed ultrasound for bone healing: an italian multicenter experience. *Int. Meeting The Bone Defect*, 23-25 ottobre 2008, Milan, Italy
15. Rubin C, Bolander M, Ryaby JP, Hadjiargyrou M. The use of lowintensity ultrasound to accelerate the healing of fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:259–270.
16. Sakurakichi K, Tsuchiya H, Uehara K, Yamashiro T, Tomita K, Azuma Y. Effects of timing of low-intensity pulsed ultrasound on distraction osteogenesis. *J Orthop Res* 2004;22:395–403.

## Proteggere oggi la cartilagine articolare degli atleti: risultati di I-ONE terapia

*Moderatori: L Massari, M Berruto*

*Relatori: Massari L, Sollazzo V, Quaglia F, De Mattei M, Fini M, Benazzo F, Zorzi C, Madonna V, Cortese F, Giannini S, Bevoni R, Buda R, Luciani D, Vannini F, Greggi M, Casella A, Cavazzuti G. Workshop I-ONE terapia, Convegno Isokinetic, Bologna, 2009.*

### **Premessa**

L'infiammazione rappresenta un grave nocumento per la cartilagine articolare e deve essere controllata nel tempo più breve e nel modo più efficace e completo. La presenza di citochine pro-infiammatorie, IL-1 e TNF-a, nell'ambiente articolare, stimola l'attività delle metallo proteinasi, il rilascio di prostaglandine e dunque la degradazione della matrice extracellulare e orienta fortemente le attività riparative della cartilagine in senso fibrotico e induce apoptosi dei condrociti.

La cartilagine articolare presenta una squisita sensibilità agli stimoli biofisici ed è stato dimostrato che essi sono in grado di modificare in modo significativo il metabolismo cartilagineo.

### **Studio CRES**

Esistono diverse metodiche potenzialmente valide per applicare uno stimolo fisico alla cartilagine articolare: corrente diretta, campi elettromagnetici pulsati, campi elettrici e ultrasuoni. In vitro tutte le tecniche si sono dimostrate capaci di influire



sul metabolismo di condrociti isolati. In vivo e in clinica l'utilizzo dello stimolo biofisico per il trattamento dell'articolazione deve rispondere all'esigenza di trattare la cartilagine articolare nella sua totale estensione e spessore, oltre a coinvolgere tutte le strutture articolari. Queste problematiche ad oggi sono state risolte esclusivamente con l'impiego di specifici campi elettromagnetici pulsati come ben dimostrato dal gruppo di studio CRES (Cartilage Repair and Electromagnetic Stimulation) tramite un'ampia ricerca <sup>(1)</sup>, le cui fasi sono qui di seguito riassunte.

### **Risultati in Vitro e in Vivo**

In vitro: la stimolazione biofisica con campi elettromagnetici pulsati è in grado di aumentare il numero di recettori adenosinici A2A disponibili per il legame con l'adenosina. Questa osservazione è stata descritta prima su neutrofili umani, e più recentemente su condrociti e sinoviociti bovini <sup>(2)</sup>. Il pathway metabolico attivato dal legame adenosina recettore A2A viene fisiologicamente utilizzato

per il controllo dei fenomeni infiammatori. L'attività agonista per il recettore A2A dello stimolo biofisico è paragonabile a quella descritta per farmaci utilizzati per la loro attività condroprotettiva <sup>(3)</sup>. Come per i farmaci, anche l'esposizione al campo elettromagnetico di sinoviociti, coltivati in presenza di TNF- $\alpha$  o LPS, determina una diminuzione del rilascio delle PGE2 e dell'espressione della COX-2 e, in ultima analisi, un'inibizione dell'apoptosi cellulare <sup>(4)</sup>.

Ex vivo: la stimolazione biofisica con campi elettromagnetici pulsati di espianati di cartilagine favorisce le attività anaboliche condrocitarie, determinando un aumento della sintesi di proteoglicani; un effetto sommatorio si osserva anche in presenza di citochine anaboliche, quali IGF-1. Inoltre, quando al terreno di coltura viene aggiunta la citochina pro-infiammatoria IL-1 il suo effetto catabolico, degradazione della matrice extracellulare, viene completamente inibito dallo stimolo biofisico <sup>(5)</sup>. Curve dose-risposta per il tempo di esposizione allo stimolo biofisico, per il valore

di picco del campo elettromagnetico (mTesla) e per la frequenza degli impulsi (Hertz) hanno consentito di individuare i parametri e le condizioni di trattamento più efficaci da utilizzare negli studi in vivo e clinici: 4 ore/die, 1.5 mT, 75 Hz, I-ONE® terapia <sup>(6)</sup>.

In vivo: l'effetto di I-ONE terapia è stato valutato su due modelli animali, il primo di osteoartrosi spontanea del ginocchio, in cavie del ceppo Dunkin Hartley <sup>(7)</sup>, il secondo di integrazione di innesti osteocondrali nel ginocchio di pecore <sup>(8)</sup>. Sulle prime il trattamento con I-ONE terapia è stato in grado di impedire la progressione del danno cartilagineo in senso osteoartrosico e di prevenire i fenomeni di sclerosi a carico dell'osso subcondrale. Indagini immunostochimiche, condotte da Ciombor, hanno evidenziato che la stimolazione biofisica favorisce l'espressione di citochine ad attività anabolica TGF- $\alpha$  nei condrociti in vivo e, contemporaneamente, l'inibizione delle citochine ad attività catabolica IL-1 e TNF- $\alpha$  <sup>(9)</sup>. Si spiega così l'effetto condroprotettivo del trattamento biofisico con I-

ONE terapia. Sulle pecore adulte è stata osservata una miglior integrazione dell'osso subcondrale negli animali trattati sia a breve che a lungo termine e una migliore integrazione cartilaginea. Negli animali trattati a lungo termine, il liquido sinoviale, raccolto al momento del sacrificio, conteneva livelli più elevati di citochine pro-infiammatorie IL-1 e TNF- $\alpha$  negli animali di controllo e una minor concentrazione di TGF- $\alpha$  rispetto agli animali trattati con I-ONE® terapia.

## **Evidenze cliniche**

I risultati sperimentali supportano quindi l'ipotesi che il trattamento con I-ONE® sia condroprotettivo e si accompagni al controllo dei fenomeni infiammatori. Sulla base dei risultati degli studi pre-clinici, I-ONE® terapia è stata impiegata in pazienti sottoposti ad interventi sull'articolazione del ginocchio, con l'obiettivo di controllare, nel breve periodo, la risposta infiammatoria locale conseguente all'intervento e, nel lungo periodo, mantenere le proprietà meccaniche e biologiche della carti-



lagine attraverso l'effetto condroprotettore.

Le esperienze cliniche tramite studi prospettici, randomizzati e in doppio cieco sono iniziate nel 2004 e si sono concluse nel 2007 e riguardano due tipologie di pazienti.

Pazienti sottoposti a trattamento con microfratture e I-ONE terapia.

Sono stati inclusi nello studio 31 pazienti (15 uomini, 16 donne) con lesioni cartilaginee del ginocchio di grado da I a IV secondo Outerbridge e trattati in artroscopia con microfratture (10, 11). La terapia, in entrambi i gruppi è cominciata una settimana dopo l'intervento in artroscopia per 6 ore al giorno per 90 giorni.

La gestione dei farmaci antinfiammatori non-steroidici (FANS) è stata quella di suggerire ordinariamente l'assunzione per 2 settimane dopo l'artroscopia; i pazienti sono stati incaricati di registrare se ci fosse utilizzo di FANS dopo 3 settimane per controllare il dolore ed il gonfiore dell'articolazione.

Tre anni dopo la conclusione dello studio, tutti i

pazienti sono stati intervistati circa la loro soddisfazione, dal personale autorizzato dell'ospedale, ignaro se il paziente aveva usato lo stimolatore di controllo o quello attivo. Ai pazienti è stato chiesto se erano ritornati alle normali attività quotidiane, se potevano effettuare attività sportiva senza dolore o limitazioni, se era ancora necessario l'uso dei FANS per controllare il dolore al ginocchio, se il paziente avesse subito o se era prevista un'ulteriore procedura chirurgica al ginocchio. Nel primo mese post intervento, la percentuale di pazienti che è ricorsa all'uso di FANS è stata del 26% nel gruppo attivo e del 75% nel gruppo di controllo ( $p < 0,05$ ). La valutazione clinica ha evidenziato valori più elevati (migliore funzionalità articolare) nel gruppo attivo sia a 45 giorni che a 90 giorni dall'intervento chirurgico. I buoni risultati erano mantenuti a 3 anni: il numero di pazienti che mostrava una limitazione funzionale dell'articolazione del ginocchio era significativamente maggiore nel gruppo controllo rispetto al gruppo attivo (87,5% vs 37,5%,  $p < 0,05$ ).

Pazienti sottoposti a ricostruzione del legamento crociato anteriore e I-ONE terapia.

Sono stati inclusi 60 pazienti con lesione del legamento crociato anteriore (LCA) <sup>(12)</sup>, suddivisi in gruppo di controllo e gruppo attivo. La ricostruzione di LCA è stata eseguita con la tecnica del gracile semitendinoso quadruplicato.

La stimolazione con I-ONE, in entrambi i gruppi è cominciata una settimana dopo l'intervento in artroscopia per 4 ore giornaliere per 60 giorni. I pazienti sono stati valutati a 1, 2, 6 e 12 mesi dall'intervento.

Nei primi 30 giorni dall'intervento, il 27% dei pazienti nel gruppo placebo faceva uso di FANS rispetto all'8% del gruppo attivo ( $p < 0,05$ ). Il recupero funzionale del ginocchio è stato valutato mediante l'SF-36 Health Survey a 30, 60 e 180 giorni dall'intervento.

Ad ogni controllo il recupero funzionale dei pazienti era più avanzato nel gruppo attivo rispetto al gruppo placebo ( $p < 0,05$ ). Infine, a 2 anni dalla ricostruzione si è osservato un completo recupero

funzionale nell'86% dei pazienti del gruppo attivo rispetto al 75% dei pazienti del gruppo placebo.

### **Efficacia del trattamento**

Il controllo del microambiente articolare, mediante lo stimolo biofisico, costituisce un'importante trattamento terapeutico, che assume un notevole rilievo in una prospettiva di medicina rigenerativa. Il microambiente, dove viene eseguito il trattamento (microfratture, cellule mesenchimali staminali, scaffold di condrociti) certamente influisce sul risultato e può spiegare la variabilità dei esiti osservati in clinica. In particolare, un'elevata concentrazione di citochine pro-infiammatorie nell'ambiente può indirizzare il fenotipo delle cellule locali in senso fibroblastico e compromettere gravemente il risultato, soprattutto nel lungo termine. Nei diversi protocolli di studio CRES l'analisi statistica dimostra che la percentuale di pazienti che ricorre all'uso di FANS è minore fra i pazienti trattati con I-ONE rispetto al controllo, e che i tempi di recupero della funzionalità del ginocchio sono si-



gnificativamente ridotti nei pazienti trattati.

Lo studio CRES ha dimostrato che il trattamento precoce di pazienti sottoposti ad artroscopia porta a risultati positivi sia a breve che a lungo termine.

I risultati mostrano che I-ONE terapia è priva di effetti collaterali, ben accetta ai pazienti, promuove un'efficace condroprotezione, trova elettiva indicazione dopo intervento artroscopico e garantisce risultati buoni a lungo termine.

Gruppo di Studio CRES:

A. Arienzo, Caserta; P.A. Borea, Ferrara; F. Benazzo, Pavia; R. Buda, Bologna; M. Cadossi, Bologna; R. Cadossi, Carpi; V. Canè, Modena; C. Cardile, Monza; A. Caruso, Ferrara; G. Caruso, Ferrara; F. Cavani, Modena; L. Ciolli, Roma; C.

Dall'Oca, Negrar; F. De Terlizzi, Carpi; M. De Mattei, Ferrara; G. Di Vico, Caserta; M. Esposito, Napoli; F. Falez, Roma; M. Fini, Bologna; S. Gianini, Bologna; R. Giardino, Bologna; G. Giavaresi, Bologna; F. La Cava, Roma; C.A. Luzi, Negrar; L. Massari, Ferrara; F. Modonesi, Sassuolo; L. Pederzini, Sassuolo; C. Riccio, Napoli; A. Rusomando, Salerno; S. Setti, Carpi; P. Testa, Pavia; A. Toro, Salerno; G.C. Traina, Ferrara; G.F. Trinchesi, Salerno; L. Ungaretti, Pavia; F. Vannini, Bologna; K. Varani, Ferrara; G. Zanon, Pavia; C. Zorzi, Negrar.

## Bibliografia

1. Massari L, Benazzo F, De Mattei M, Setti S, Fini M; CRES Study Group. Effects of electrical physical stimuli on articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 2007 Oct;89 Suppl 3:152-61.
2. Varani K, De Mattei M, Vincenzi F, Gessi S, Merighi S, Pellati A, Ongaro A, Caruso A, Cadossi R, Borea PA. Characterization of adenosine receptors in bovine chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes exposed to low frequency low energy pulsed electromagnetic fields. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(3):292-304.
3. Cohen SB, Gill SS, Baer GS, Leo BM, Scheld WM, Diduch DR. Reducing joint destruction due to septic arthrosis using an adenosine2A receptor agonist. *J Orthop Res* 2004;22:427-35.
4. De Mattei M, Varani K, Masieri FF, Pellati A, Onagro A, Fini M, Cadossi R, Vincenzi F, Borea PA, Caruso A. Adenosine analogs and electromagnetic fields inhibit prostaglandin E2 release in bovine synovial fibroblasts. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008. In press.
5. De Mattei M, Pasello M, Pellati A, Stabellini G, Massari L, Gemmati D, Caruso A. Effects of electromagnetic fields on proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage explants. *Connect Tissue Res.* 2003;44(3-4):154-9.
6. De Mattei M, Fini M, Setti S, Ongaro A, Gemmati D, Stabellini G, Pellati A, Caruso A. Proteoglycan synthesis in bovine articular cartilage explants exposed to different low-frequency low-energy pulsed electromagnetic fields. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(2):163-8.
7. Fini M, Torricelli P, Giavaresi G, Aldini NN, Cavani F, Setti S, Nicolini A, Carpi A, Giardino R. Effect of pulsed electromagnetic field stimulation on knee cartilage, subchondral and epiphyseal trabecular bone of aged Dunkin Hartley guinea pigs. *Biomed Pharmacother.* 2008 Dec;62(10):709-15.
8. Benazzo F, Cadossi M, Cavani F, Fini M, Giavaresi G, Setti S, Cadossi R, Giardino R. Cartilage repair with osteochondral autografts in sheep: effect of biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields. *J Orthop Res* 2008 May;26(5):631-42.
9. Ciombor DM, Aaron RK, Wang S, Simon B. Modification of osteoarthritis by pulsed electromagnetic field - a morphological study. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(6):455-62.
10. Zorzi C, Dall'oca C, Cadossi R, Setti S. Effects of pulsed electromagnetic fields on patients' recovery after arthroscopic surgery: prospective, randomized and double-blind study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15(7):830-4.
11. Eriksson E. Can pulsed electromagnetic fields protect joint cartilage? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007 Jul;15(7):829.
12. Benazzo F, Zanon G, Pederzini L, Modonesi F, Cardile C, Falez F, Ciolli L, La Cava F, Giannini S, Buda R, Setti S, Caruso G, Massari L. Effects of biophysical stimulation in patients undergoing arthroscopic reconstruction of anterior cruciate ligament: prospective, randomized and double blind study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008 Jun;16(6):595-601.



## Approcci biologici al riparo della cartilagine

Alberto Gobbi,\* MD Lyndon Bathan,\* MD

\* Orthopaedic Arthroscopic Surgery International Bioresearch Foundation.  
*J Knee Surg.* 2009; 22:36-44.

Negli Stati Uniti, i costi sociali delle patologie a carico delle ossa e della cartilagine sono elevati, sia in termini di trattamenti che di mancati introiti. Il costo dei farmaci per il trattamento dell'osteoartrite ammontano a 5,31 miliardi di dollari nel 2007 e le patologie muscolo-scheletriche in genere costano circa 128 miliardi di dollari all'anno in spese mediche dirette.

Pertanto, le più recenti tendenze nella ricerca comprendono interventi preventivi e soluzioni terapeutiche che possano condurre alla rigenerazione tissutale ed alla riduzione dei meccanismi degenerativi.

### I trattamenti

La cartilagine ialina è caratterizzata da una superficie liscia e dalla capacità di sostenere pressioni estreme, pertanto, è indispensabile ricostruire in modo perfetto la superficie così che sopporti carichi pesanti. Le lesioni cartilaginee articolari, con il loro limitato potenziale di guarigione, costituiscono un grosso problema per i chirurghi ortopedici.

Nei passati decenni i chirurghi hanno sostituito la superficie articolare con impianti costosi e sofisticati nel momento in cui le lesioni divenivano osteoartrite conclamata. Sempre più frequentemente studi recenti riportano buoni risultati nel-

l'impiego di nuove tecniche ortobiologiche nelle lesioni cartilaginee come metodo per rigenerare l'omeostasi tissutale e rallentare la progressione dell'osteoartrite.

Sono stati impiegati con successo fattori di crescita e cellule staminali mesenchimali in diversi ambiti medici quali le applicazioni maxillo-facciali, cosmetiche, spinali, ortopediche e di guarigione generale. Di seguito verranno prese in esame solamente i trattamenti conservativi e le soluzioni biologiche preventive.

## **Trattamento conservativo e soluzioni biologiche preventive**

Trattamenti non chirurgici delle lesioni cartilaginee quali particolari regimi dietetici, iniezioni intra articolari e riabilitazione hanno generalmente il solo obiettivo di controllare il dolore e migliorare la mobilità funzionale.

Recenti studi sui campi elettromagnetici pulsati associate ad iniezioni di plasma arricchito di piastrine hanno mostrato di poter favorire la

guarigione del tessuto cartilagineo e rallentare l'osteoartrite.

Un recente studio (Focht et al) ha analizzato l'effetto di dieta e attività fisica in 316 adulti obesi con manifesta artrite. In questo studio, della durata di 18 mesi (singolo cieco, randomizzato e controllato) sono stati messi a confronto gli effetti del solo esercizio fisico, della sola perdita di peso mediante dieta, di un'associazione fra esercizio fisico e perdita di peso per dieta ed un intervento di controllo sullo stile di vita. Lo studio ha mostrato che l'esercizio e la perdita di peso mediante dieta, se raffrontato al solo intervento sullo stile di vita, ha dato luogo ad un miglioramento nella mobilità e ad una riduzione del dolore.

In uno studio sugli animali, Ciombor et al hanno evidenziato che i campi elettromagnetici pulsati preservano la morfologia della cartilagine articolare e ritardano lo sviluppo di lesioni osteoartritiche in cavie, rispetto al gruppo di controllo. Gli autori concludevano che i campi elettroma-



gnetici pulsati avevano la capacità di rallentare la patologia osteoartrosica. Questi risultati supportavano precedenti studi in vitro sui condrociti umani che hanno mostrato un aumento nella proliferazione cellulare a seguito di esposizione a campi elettromagnetici pulsati. Lo studio ha fatto rilevare che i campi elettrici ed elettromagnetici aumentavano l'espressione genica e la sintesi di fattori di crescita. I campi elettrici ed elettromagnetici possono produrre una regolazione sostenuta di fattori di crescita che incrementano, non in modo disorganizzato, la formazione endocondrale ossea.

Massari et al hanno pubblicato i dati di una ricerca traslazionale del gruppo di studio CRES - Cartilage Repair and Electromagnetic Stimulation sull'uso di specifici campi elettromagnetici pulsati (I-ONE Terapia, IGEA, Carpi, Italy) (Figura 1) nel controllo locale dell'inflammation articolare al fine, in definitiva, di ottenere un effetto condroprotettivo sulla cartilagine articolare. Lo studio ha evidenziato come, fra i pazienti

soggetti a trattamento condrale, al terzo anno di follow-up, il numero di quelli che presentavano guarigione completa era più elevato nel gruppo trattato con la terapia I-ONE rispetto al gruppo di controllo.

I risultati clinici hanno mostrato che la terapia con I-ONE rappresenta, per i pazienti sottoposti a chirurgia artroscopia, un trattamento condroprotettivo efficace, privo di effetti collaterali e con una accelerazione dei tempi di recupero funzionale.

Sono anche state utilizzate preparazioni di plasma arricchito di piastrine con efficaci risultati sia in procedure chirurgiche che ambulatoriali nel trattamento di problemi muscolo-scheletrici. Secondo alcuni studi, il trattamento con plasma arricchito di piastrine prima dell'intervento chirurgico può evitare la necessità di intervenire chirurgicamente. Inoltre questi interventi, se associati ad alimentazione appropriata, controllo del body mass index, esercizio fisico ed adeguamento dello stile di vita possono influire

sulla prevenzione di malattie muscolo scheletriche croniche e degenerative.



Figura 1. I-ONE (IGEA).

## Chirurgia

Le tecniche di trattamento tradizionale palliative o riparative hanno fornito risultati alterni. Il lavaggio e la condroplastica possono dare sollievo dal dolore sintomatico senza produrre formazione di tessuto ialino. Inoltre, queste tecniche aspor-

tano gli strati superficiali cartilaginei che comprendono le fibre di collagene responsabili della resistenza tensiva, il che produce un tessuto cartilagineo funzionalmente inferiore.

Le tecniche di stimolazione del midollo osseo stimolano la produzione di tessuto simil-ialino con proprietà e durezza variabili rispetto alla cartilagine normale, anche se molti casi hanno evidenziato che vi è una tendenza a produrre tessuto fibrocartilagineo che degenera con il tempo. L'impianto di condrociti autologhi ha dimostrato di ripristinare il tessuto cartilagineo ialino, tuttavia, questa metodica richiede due procedure chirurgiche ed ha mostrato morbilità locale per prodotti periostali.

Attualmente la tecnica più promettente è l'ingegneria tissutale, nella quale le cellule sono associate in strutture "a ponte" allo scopo di preformare il tessuto. Impianto di condrociti autologhi di seconda generazione. Sulla base della letteratura disponibile si può concludere che le strutture "a ponte" a base di acido ialuronico po-



trebbero essere ottimali per la proliferazione di condrociti. L'acido ialuronico è di origine naturale, ampiamente rappresentato e distribuito nel corpo umano. Si è dimostrato una molecola ideale per le strategie di ingegneria tissutale nella riparazione cartilaginea per via della notevole attività multifunzionale.

Le principali indicazioni per il trapianto cartilagineo di seconda generazione sono lesioni sintomatiche focali a pieno spessore in assenza di artrite significativa in pazienti fisiologicamente giovani (fra i 15 ed i 50 anni).

L'impianto di condrociti autologhi può essere eseguito attraverso l'approccio convenzionale di artrotomia, tuttavia, recenti evoluzioni tecnologiche hanno messo i chirurghi in condizione di operare questa tecnica artroscopicamente (Figura 2). Vi sono tuttora alcuni limiti, comuni a tutte le tecniche artroscopiche, che sarà possibile risolvere attraverso lo sviluppo di nuovi strumenti.



Figura 2. Impianto artroscopico di condrociti di seconda generazione

## **Implicazioni future**

### *Impianto di condrociti autologhi di terza generazione*

L'impianto di condrociti caratterizzati rappresenta una nuova generazione di procedure di trapianto di condrociti autologhi. Questa tecnica è stata sviluppata al fine di limitare la perdita di fenotipo ed è una popolazione di condrociti espansa con dimostrata capacità di produrre cartilagine stabile in vivo.

*Trapianto di cellule staminali mesenchimali:  
verso la chirurgia 1-step*

L'impianto di condrociti autologhi di seconda e terza generazione rappresentano una tecnica moderna, tuttavia sono tecniche a 2 step che prevedono biopsia artroscopica, cultura cellulare e successivo impianto. Futuri sviluppi nella riparazione cartilaginea prendono in considerazione la possibilità di chirurgia 1-step, compreso l'utilizzo di cellule staminali e fattori di crescita. L'impiego di cellule staminali mesenchimali autologhi e fattori di crescita rappresentano un passo avanti rispetto alle tecniche attualmente disponibili, evitando il primo intervento di biopsia cartilaginea e la coltura dei condrociti. Molti Autori hanno riconosciuto che le cellule nucleate situate nel midollo osseo sono utili fonti di cellule per il ripristino dei tessuti danneggiati.

**Approccio biologico conservativo  
all'osteoartrite: plasma arricchito di piastrine**  
Il concetto di "soluzioni biologiche a problemi biologici" ha condotto allo sviluppo di procedure

meno invasive e trattamenti accelerati che riducono la morbilità migliorando il recupero funzionale. Il razionale di impiego topico di preparazioni arricchite di piastrine è quello di stimolare la cascata di guarigione naturale e di rigenerazione tissutale mediante liberazione sovrafunzionale di fattori piastrine-derivati direttamente sul sito di trattamento. Attraverso i diversi sistemi disponibili si ottiene un incremento della concentrazione piastrinica per avere un corrispondente aumento dei fattori di crescita. Recenti studi hanno documentato l'efficacia dei fattori di crescita nella condrogenesi e nella prevenzione della degenerazione articolare.

### **Programma riabilitativo dopo trapianto di cartilagine**

La riabilitazione dopo trapianto di cartilagine è fondamentale. I protocolli riabilitativi sono una componente importante del successo degli studi di rigenerazione cartilaginea in Italia, dove viene utilizzato un protocollo post-operatorio di riabilitazione funzionale standardizzato, basato sulle attuali



conoscenze della biologia del processo di guarigione, su criteri funzionali e progressione dell'obiettivo terapeutico. I pazienti progrediscono attraverso 4 fasi riabilitative:

Fase 1: Protezione del trapianto e ripristino della normale andatura.

Fase 2: Recupero della corsa.

Fase 3: Recupero di abilità sportive specifiche.

Fase 4: Mantenimento della forma fisica ottenuta durante la riabilitazione e prevenzione del rischio di nuovo infortunio. Il passaggio da una fase a quella successiva prevede il raggiungimento di specifici obiettivi, con una attenzione particolare nell'evitare le tumefazioni ed il dolore alle articolazioni.

## **Conclusioni**

L'approccio biologico alle lesioni cartilaginee rappresenta una nuova sfida. Nel corso degli anni si sono rese disponibili diverse possibili opzioni per risolvere i problemi del danno cartilagineo e ciascuna tecnica presenta vantaggi e

svantaggi. Sono tuttora in atto numerosi studi per chiarire alcune questioni rimaste aperte sulla durata a lungo termine di queste procedure e sulle possibili modifiche ancora possibili al fine di ottenere migliori risultati.

Le biotecnologie progrediscono rapidamente, esplorando nuovi orizzonti e consentendo l'introduzione di nuove applicazioni cliniche. Tuttavia, dovrebbero essere svolti nuovi studi in modo attento, randomizzato e prospettico per ciascuna di queste innovazioni al fine di validare l'efficacia e la sicurezza della rigenerazione cartilaginea.

## Bibliografia

1. Aaron RK, Boyan BD, Ciombor DM, Schwartz Z, Simon BJ. Stimulation of growth factor synthesis by electric and electromagnetic fields. *Clin Orthop*. 2004;(419):30-37.
2. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, et al. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1769-1772.
3. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007;28:4551-4560.
4. Arnold M, Comer B, McGuire S. The pharma report: Top 20 pharma companies. *Medical Marketing & Media*. May 1, 2008:45-55.
5. Arthritis Foundation. Arthritis Foundation Web site. <http://www.arthritis.org/cost-arthritis.php>. Accessed May 27, 2008.
6. Benya, PD, Shaffer JD. Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels. *Cell*. 1982;30:215-224.
7. Borzini P, Mazzucco L. Platelet gels and releasates. *Curr Opin Haematol*. 2005;12:473-479.
8. Borzini P, Mazzucco L. Tissue regeneration and in-locò administration of platelet derivatives. Clinical outcome, heterogeneous products, heterogeneity of the effect or mechanisms. *Transfusion*. 2005;45:1759-1767.
9. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331:889-895.
10. Brittberg M, Peterson L, Sjögren-Jansson E, Tallheden T, Lindahl A. Articular cartilage engineering with autologous chondrocyte transplantation. A review of recent developments. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85(suppl 3):109-115.
11. Ciombor DM, Aaron RK, Wang S, Simon B. Modification of osteoarthritis by pulsed electromagnetic field: A morphological study: *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11:455-462.
12. Creta D, Della Villa S, Roi GS. Rehabilitation after arthroscopic autologous chondrocyte transplantation with three dimensional hyaluronan-based scaffolds of the knee. In: Zanasi S, Brittberg M, Maracci M, eds. *Basic Science, Clinical Repair and Reconstruction of Articular Cartilage Defects: Current Status and Prospects*. Bologna, Italy: Timeo Editore; 2006:677-684.
13. De Mattei M, Caruso A, Pezzetti F, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on human articular chondrocyte proliferation. *Connect Tissue Res*. 2001;42:269-279.
14. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: A review. *J Extra Corpor Technol*. 2006;38:174-187.
15. Focht BC, Rejeski WJ, Ambrosius WT, Katula JA, Messier SP. Exercise, self-efficacy, and mobility performance in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;53:659-665.
16. Fortier LA. Stem cells: Classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg*. 2005;34:415-423.



17. Gomoll AH, Rosenberger R, Bryant T, Minas T. Marrow stimulation techniques increase the failure rate of subsequent autologous chondrocyte implantation. In: Cole BJ, Harner CD, eds. AOSSM Specialty Day San Francisco Abstract Book. 2008:24.
18. Mandelbaum, B. Next generation cell based therapy. Paper presented at: Arthroscopy Association of North America Specialty Day; February 2007; San Diego, CA.
19. Massari L, Benazzo F, De Mattei M, Setti S, Fini M, CRES Study Group. Effects of electrical physical stimuli on articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(suppl 3):152-161.
20. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;34:1774-1778.
21. Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med.* 2003;33:381-394.
22. Nakagawa K, Sasho T, Arai M, et al. Effects of autologous platelet-rich plasma on the metabolism of human articular chondrocytes. Paper presented at: 7th World Congress of International Cartilage Research Society; October 2007; Warsaw, Poland.
23. Nishimoto S, Oyama T, Matsuda K. Simultaneous concentration of platelets and marrow cells: A simple and useful technique to obtain source cells and growth factors for regenerative medicine. *Wound Repair Regen.* 2007;15:156-162.
24. Nugent-Derfus GE, Takara T, O'Neill JK, et al. Continuous passive motion applied to whole joints stimulates chondrocyte biosynthesis of PRG4. *OsteoArthritis Cartilage.* 2007;15:566-574.
25. Ochi M, Kanaya A, Nishimori M. Cell therapy for promotion of cartilage regeneration after drilling and ACL healing. Paper presented at: 6th Biennial International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine Congress; May 2007; Florence, Italy.
26. Reinold MM, Wilk KE, Macrina LC, Dugas JR, Cain EL. Current concepts in the rehabilitation following articular cartilage repair procedures in the knee. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2006;36:774-794.
27. Robey PG, Bianco P. The use of adult stem cells in rebuilding the human face. *J Am Dent Assoc.* 2006;137:961-972.
28. Salter RB. History of rest and motion and the scientific basis for early continuous passive motion. *Hand Clin.* 1996;12:1-11.
29. Salter RB. The physiologic basis of continuous passive motion for articular cartilage healing and regeneration. *Hand Clin.* 1994;10:211-219.
30. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK. Microfracture to treat full-thickness chondral defects: Surgical technique, rehabilitation, and outcomes. *J Knee Surg.* 2002;15:170-176.
31. Wilke MM, Nydam DV, Nixon AJ. Enhanced early chondrogenesis in articular defects following arthroscopic mesenchymal stem cell implantation in an equine model. *J Orthop Res.* 2007;25:913-925.
32. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81:646-656.
33. Wu W, Chen F, Liu Y, Ma Q, Mao T. Autologous injectable tissue-engineered cartilage by using platelet-rich plasma: Experimental study in a rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:1951-1957.

## Stimolazione biofisica nell'osteonecrosi della testa femorale

Leo Massari, Milena Fini<sup>1</sup>, Ruggero Cadossi<sup>2</sup>, Stefania Setti<sup>2</sup>, GianCarlo Traina  
Department of Biomedical Sciences and Advanced Therapies, Orthopaedic Clinic, University of Ferrara, Italy,  
<sup>1</sup>Laboratory of Experimental Surgery, Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna, Italy,  
<sup>2</sup>IGEA, Clinical Biophysics, Carpi, Modena, Italy.  
*IJO* 2009; 43(1):3-7.

L'osteonecrosi della testa femorale rappresenta l'esito di un processo patologico determinato da insufficiente flusso sanguigno e necrosi del tessuto osseo che porta ad instabilità articolare, cedimento della testa del femore, artrosi e infine a protesizzazione totale d'anca. Vengono colpiti dall'osteonecrosi della testa femorale sia il tessuto osseo che la cartilagine e il sintomo clinico più frequente è rappresentato dal dolore. Questa review prende in considerazione il trattamento dell'osteonecrosi della testa del femore

mediante stimolazione con campi elettromagnetici pulsati (CEMP), analizzando i risultati di due studi realizzati in Italia nei quali il trattamento con CEMP si è dimostrato utile nel migliorare il processo riparativo osseo e nell'esercitare un effetto condroprotettivo sulla cartilagine articolare. Il primo studio aveva previsto il trattamento di 68 pazienti con osteonecrosi della testa del femore con CEMP in associazione a decompressione mediante alesatura ed innesti autologhi di apposizione. Il secondo studio è un'analisi re-



trospettiva dei risultati di trattamento con CEMP di 76 anche in 66 pazienti con osteonecrosi della testa femorale.

In entrambi gli studi sono state raccolte informazioni cliniche e strumentali all'inizio del trattamento e durante il follow-up.

Gli autori identificano come risultato della stimolazione mediante CEMP due effetti, uno a breve e uno a lungo termine. Gli effetti dei CEMP si manifestano già a breve termine, se si considera la capacità dello stimolo fisico di esercitare un forte effetto anabolico sulla cartilagine articolare e di riassorbire l'edema dell'osso subcondrale, patologia che può danneggiare gravemente la cartilagine articolare. Gli effetti dei CEMP a lungo termine si riassumono nella capacità di promuovere una forte attività osteogenetica nell'area necrotica e nel prevenire le fratture trabecolari, con il conseguente collasso dell'osso subcondrale.

La stimolazione biofisica mediante CEMP rappresenta un'importante opportunità terapeutica

per risolvere la malattia in stadio Ficat I o II e per ritardare il momento in cui si rende necessario l'intervento di protesizzazione.

### **Strategie di trattamento**

Un'analisi retrospettiva degli studi clinici disponibili in letteratura evidenzia che l'osteonecrosi della testa femorale, nell'80–90% dei pazienti, progredisce inevitabilmente verso la distruzione della testa del femore, solitamente entro 2-3 anni dalla diagnosi. L'osteonecrosi della testa femorale è una patologia devastante che colpisce tipicamente pazienti giovani (età media intorno ai 35 anni) e spesso conduce al cedimento della testa del femore se non trattata. Poiché questi pazienti sono giovani e relativamente attivi e poiché l'artroplastica totale d'anca non sempre ha determinato esiti ottimali in questa popolazione di pazienti, negli stadi iniziali della malattia sono state utilizzate varie procedure di conservazione dell'articolazione, dalla decompressione mediante alesatura alla

perforazione sottocutanea, all'innesto osseo vascolarizzato e non vascolarizzato, alle osteotomie ed a protesi di rivestimento.

Tuttavia la percentuale di successo di queste operazioni di conservazione articolare è variabile e l'esito a lungo termine non sempre affidabile. Nell'osteonecrosi della testa del femore avanzata diviene necessaria l'artroplastica totale d'anca e la protesi di rivestimento metallo-metallo al fine di garantire il recupero funzionale dell'articolazione ed il sollievo dal dolore.

Dovrebbero essere presi in considerazione trattamenti alternativi non invasivi che conservano l'osso o promuovono l'osteogenesi e l'angiogenesi e trattamenti che guariscano le fratture dell'osso subcondrale. Un tipo di trattamento della moderna chirurgia ortopedica è rappresentato dalla regolazione della riparazione scheletrica mediante agenti di tipo biofisico, compresi i CEMP. Sono stati svolti numerosi studi clinici controllati in doppio cieco al fine di dimostrare

l'efficacia clinica dei CEMP nello stimolare l'attività osteogenica in fratture recenti, osteotomie, ritardi di consolidazione, fusione spinale e, di recente, nella osteonecrosi della testa femorale, sia isolati che in associazione a tecniche chirurgiche.

### **Gli studi italiani**

In Italia sono stati condotti due studi sull'impiego della stimolazione biofisica con CEMP per il trattamento dell'osteonecrosi della testa del femore.

Nel primo sono stati stimolati con CEMP 68 pazienti per 8 ore al giorno per sei mesi, in associazione a decompressione mediante alesatura ed innesti autologhi, ottenuti dall'area della metafisi prossimale e della testa del femore. Il generatore di CEMP (BIOSTIM SPT, IGEA SpA, Carpi, Italia [Fig. 1]) era corredato di un solenoide erogante impulsi a voltaggio singolo a 75 Hz, della durata di 1,3 ms ciascuno. I pazienti sono stati classificati secondo la stadiazione



Steinberg mediante radiografie standard [Tab. 1]. Immagini di risonanza magnetica e scintigrafie sono state acquisite al fine di confermare la diagnosi. L'età media era di 44 anni, l'eziologia dell'osteonecrosi era primaria (n=34), da terapia corticosteroidica (n=17) e secondaria a

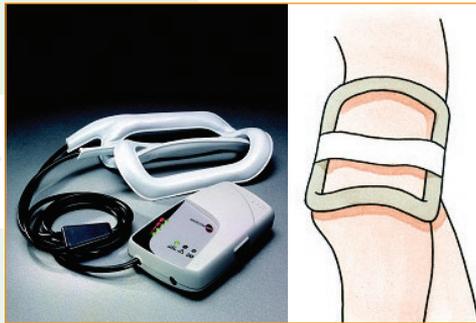


Figura 1: Sinistra: generatore di campo elettromagnetico pulsato; destra: rappresentazione schematica della modalità di trattamento.

trauma (n=5). La durata media del follow-up è stata di 5,8 anni (da 3 mesi a 11 anni).

I risultati dello studio evidenziano che nell'81%

**Tabella 1: Stadiazione dell'osteonecrosi**

| Stadio Steinberg | Pazienti |
|------------------|----------|
| I                | 28       |
| II               | 24       |
| III              | 11       |
| IV               | 5        |

dei pazienti con stadio Steinberg II non sono stati osservati dolore o andamento zoppicante e sono stati rilevati buoni esiti radiografici. Nei pazienti con stadio III, il tasso di successo si è ridotto al 70% ed in pazienti con stadio IV i risultati clinici e radiografici positivi sono stati del 53% e del 27%, rispettivamente. L'artroplastica totale d'anca si è resa necessaria solo in due pazienti (bilateralmente in un paziente con stadio Steinberg III ed in un'anca con stadio Steinberg IV). Il secondo studio è una review retrospettiva di 66 pazienti consecutivi (76 anche) sottoposti a CEMP (BIOSTIM SPT, IGEA SpA, Carpi, Italia) per il trattamento di osteonecrosi della testa del

femore di stadio Ficat I, II o III. In questo studio non sussistevano fattori di rischio associati identificabili in 51 pazienti (77%), mentre si è potuto identificare un fattore predisponente in 15 pazienti (23%). L'obiettivo primario era quello di evitare l'intervento chirurgico all'anca e quello secondario di limitare la progressione radiografica dell'osteonecrosi della testa del femore. Il trattamento con CEMP ha avuto inizio al momento della diagnosi iniziale ed i pazienti sono stati istruiti all'utilizzo dello stimolatore per 8 ore al giorno per sei mesi, con durata media del trattamento di  $5 \pm 2$  mesi. Al momento del follow-up finale, (media 28 mesi), il trattamento con CEMP ha preservato 50 (94%) delle 53 anche con stadio Ficat I o II [Fig. 2].

Gli autori hanno rilevato che 15 delle 76 anche (20%) presentavano progressione di osteonecrosi della testa del femore che ha determinato l'insorgenza di grave osteoartrite degenerativa, richiedendo l'intervento chirurgico.

Di queste 15 anche, 12 erano allo stadio Ficat

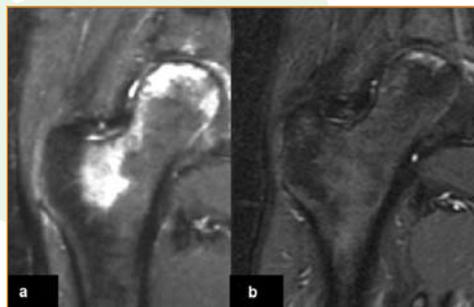


Figura 2: la risonanza magnetica (MRI) dell'anca destra (a) di un paziente di 17 anni con osteonecrosi di stadio Ficat II evidenzia edema osseo. (b) MRI della stessa anca dopo 6 mesi di stimolazione ed alla fine del trattamento mostra la diminuzione dell'edema osseo, con la paziente libera dal dolore.

III all'inizio del trattamento, mentre le restanti tre, sempre all'inizio dello studio, erano allo stadio Ficat II. Dei pazienti che presentavano dolore all'inizio del trattamento, 35 pazienti (53%) erano liberi dal dolore ed in 17 pazienti (26%) il dolore era di intensità moderata dopo 60 giorni di stimolazione.



## Discussione

I risultati degli studi suggeriscono che una diagnosi strumentale precoce, all'insorgenza della patologia, e l'immediato ricorso a CEMP favoriscono migliori risultati clinici. Gli autori hanno osservato che le lesioni negli stadi precoci rispondono bene al trattamento con CEMP e, nella maggior parte dei casi, fino al Ficat II, sono in grado di prevenire la progressione della malattia.

Lo stadio Ficat III non rappresenta una reale indicazione per questo trattamento e deve sempre essere valutato attentamente. Le lesioni idiopatiche sembrano essere più sensibili alla terapia con CEMP se raffrontate alle forme secondarie, poiché le terapie responsabili della malattia non possono essere interrotte. Sebbene sia un aspetto inatteso, il "weight bearing" non influenza l'evoluzione della lesione, come confermato anche in altri studi. Il sollievo dal dolore che si accompagna al recupero funzionale dell'articolazione è importante, come si osserva nella maggior parte dei pazienti entro 45 giorni dall'inizio del trattamento. È vero-

simile che questo effetto sia mediato dall'azione anti-infiammatoria dei CEMP che favorisce la risoluzione dell'edema articolare. Entrambi gli autori hanno concluso che nell'osteonecrosi della testa del femore si possono identificare due differenti aspetti: uno che riguarda la cartilagine e l'altro il tessuto osseo subcondrale.

Gli stadi iniziali della malattia sono specificamente caratterizzati dalla componente ischemica ed infiammatoria, responsabile quest'ultima, del dolore articolare, dell'edema e del degrado cartilagineo. Nel 2002, alcuni autori hanno dimostrato che i potenti e positivi effetti anti-infiammatori dei CEMP determinano un aumento di attività della adenil ciclasi ed una riduzione della produzione dell'anione superossido, conseguenti ad upregulation dei recettori A2A posti sulla superficie dei neutrofili. Di recente, questa azione anti-infiammatoria è stata dimostrata su sinoviociti e condrociti e gioca un ruolo fondamentale promuovendo la formazione di nuovi vasi e limitando l'estensione dell'area necrotica, conseguente all'ische-

nia. Questo effetto è di estrema importanza per via del ruolo della membrana sinoviale sulla ri-vascularizzazione e riassorbimento dell'osso necrotico. I CEMP sono in grado di inibire gli effetti catabolici delle citochine infiammatorie sulla cartilagine articolare e di stimolare la sintesi di proteoglicani e la produzione locale di BMP, TGF- $\alpha$  ed IGF-I. I CEMP esercitano un effetto condroprotettivo in vivo nell'osteoartrite, che potrebbe giocare un ruolo fondamentale nel trattamento degli stadi precoci di osteonecrosi della testa del femore limitando il danno indotto dall'infiammazione e preservando la cartilagine e l'osso subcondrale, esercitando un effetto a breve termine. Nel lungo termine, il problema principale da risolvere è l'impatto del deficit avascolare sul tessuto osseo, primo passo per arrivare alla necrosi ed al recupero del tessuto osseo ischemico. In questa condizione, i CEMP producono effetti prima di tutto sull'angiogenesi e successivamente sulla osteogenesi. In associazione a decompressione mediante alesatura, i CEMP migliorano la

osteointegrazione di impianti ossei autologhi, stimolano la produzione locale di fattori di crescita e favoriscono l'attività osteogenica degli osteoblasti, riducendo il riassorbimento osseo tramite interferenza dell'attivazione del recettore dell'ormone paratiroideo, riducendo così il reclutamento e la differenziazione degli osteoclasti.

In conclusione, entrambi gli autori suggeriscono che il trattamento con CEMP rappresenti oggi una delle terapie conservative utilizzabili con successo nei primi stadi dell'osteonecrosi della testa del femore negli stadi Ficat 0, I, II o Steinberg II e III a patto che si rispettino le tempistiche di trattamento al fine di assicurare il successo atteso da medici e pazienti.

La stimolazione con CEMP può rappresentare una buona opportunità di risolvere la malattia, o almeno, per ritardare il momento in cui diviene necessario un intervento protesico.



## Bibliografia

1. De Santis E, Proietti L, De Santis V, Falcone G. Pathophysiology of avascular necrosis of the femoral head. In: Santori FS, Santori N, Piccinato A, editors. *Avascular necrosis of the femoral head: Current trends*. Milan: Spinger Verlag, Italia; 2004. p. 1-22.
2. Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy T, Wang P. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2001;386:19-33.
3. Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisontreated rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:729-35.
4. Wang GJ, Lennox DW, Reger SI, Stamp WG, Hubbard SL. Cortisone-induced intrafemoral head pressure change and its response to a drilling decompression method. *Clin Orthop Relat Res* 1981;159:274-8.
5. Cui Q, Xiao Z, Li X, Saleh KJ, Balian G. Use of genetically engineered bone-marrow stem cells to treat femoral defects: An experimental study. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:167-72.
6. Betti E, Marchetti S, Cadossi R, Faldini C, Faldini A. Effect of stimulation by low-frequency pulsed electromagnetic field in subjects with fracture of the femoral neck. In: Bersani F, editor. *Electricity and magnetism in biology and medicine*. 1999. p. 853-5.
7. Borsalino G, Bagnacani M, Bettati E, Fornaciari F, Rocchi R, Uluhogian S, et al. Electrical stimulation of human femoral intertrochanteric osteotomies. Double-blind study. *Clin Orthop Relat Res* 1988;237:256-63.
8. Mammi GI, Rocchi R, Cadossi R, Massari L, Traina GC. The electrical stimulation of tibial osteotomies: Double-blind study. *Clin Orthop Relat Res* 1993;288:246-53.
9. Traina GC, Fontanesi G, Costa P, Mammi GI, Pisano F, Giancetti F, et al. Effect of electromagnetic stimulation on patients suffering from non-union: A retrospective study with a control group. *J Bioelectr* 1991;10:101-17.
10. Savini R, Di Silvestre M, Gargiulo G, Bettini N. The use of pulsing electromagnetic fields in posterolateral lumbosacral spinal fusion. *J Bioelectr* 1990;9:9-17.
11. Aaron RK, Lennox D, Bunce GE, Ebert T. The conservative treatment of osteonecrosis of the femoral head: A comparison of core decompression and pulsing electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 1989;249:209-18.
12. Santori FS, Vitullo A, Manili M, Montemurro G, Stopponi M. Necrosi avascolare della testa del femore: l'associazione dei CEMP al trattamento chirurgico di decompressione e innesti ossei autoplastici. In: Traina GC, Romanini L, Massari L, Villani C, Cadossi R, editors. *Impiego dei campi elettromagnetici pulsati in ortopedia e traumatologia*. Vol. 1. Roma: 1995. p. 75-83.
13. Massari L, Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:56-60.
14. Bassett CA, Schink-Ascani M, Lewis SM. Effects of pulsed electromagnetic fields on Steinberg ratings of femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1989;246:172-85.

15. Steinberg ME, Brighton CT, Corces A, Hayken GD, Steinberg DR, Strafford B, et al. Osteonecrosis of the femoral head. Results of core decompression and grafting with and without electrical stimulation. *Clin Orthop Relat Res* 1989;249:199-208.
16. Steinberg ME, Brighton CT, Bands RE, Hartman KM. Capacitive coupling as an adjunctive treatment for avascular necrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1990;261:11-8.
17. Aaron RK, Lennox D, Bunce GE, Ebert T. The conservative treatment of osteonecrosis of the femoral head: A comparison of core decompression and pulsing electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 1989;249:209-18.
18. Hinsenkamp M, Hauzeur JP, Sintzoff S. Long term results in electromagnetic fields (EMF) treatment of osteonecrosis. In: Schoutens A, Arlet J, Gardeniers JW, Hughes SP, editors. *Bone circulation and vascularization in normal and pathological conditions*. New York: Plenum Press; 1993. p. 331-6.
19. Lluch BC, Garcia-Andrade DG, Muñoz FL, Stern LL. Usefulness of electromagnetic fields in the treatment of hip avascular necrosis: A prospective study of 30 cases. *Rev Clin Esp* 1996;196:67-74.
20. Varani K, Gessi S, Merighi S, Iannotta V, Cattabriga E, Spisani S, et al. Effect of low frequency electromagnetic fields on A2A adenosine receptors in human neutrophils. *Br J Pharmacol* 2002;136:57-66.
21. Varani K, De Mattei M, Vincenzi F, Gessi S, Merighi S, Pellati A, et al. Characterization of adenosine receptors in bovine chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes exposed to low frequency low energy pulsed electromagnetic fields. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:292-304.
22. De Mattei M, Pasello M, Pellati A, Stabellini G, Massari L, Gemmati D, et al. Effects of electromagnetic fields on proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage explants. *Connect Tissue Res* 2003;44:154-9.
23. De Mattei M, Pellati A, Pasello M, Ongaro A, Setti S, Massari L, et al. Effects of physical stimulation with electromagnetic field and insulin growth factor-I treatment on proteoglycan synthesis of bovine articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:793-800.
24. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Cavani F, Setti S, Cane V, et al. Pulsed electromagnetic fields reduce knee osteoarthritic lesion progression in the aged Dunkin Hartley guinea pig. *J Orthop Res* 2005;23:899-908.
25. Benazzo F, Cadossi M, Cavani F, Fini M, Giavaresi G, Setti S, et al. Cartilage repair with osteochondral autografts in sheep: Effect of biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields. *J Orthop Res* 2008;26:631-42.
26. Aaron RK, Ciombor DM, Jolly G. Stimulation of experimental endochondral ossification by low-energy pulsing electromagnetic fields. *J Bone Miner Res* 1989;4:227-33.
27. Sollazzo V, Massari L, Caruso A, De Mattei M, Pezzetti F. Effects of low frequency pulsed electromagnetic fields on human osteoblast-like cells in vitro. *Electro Magnetobiol* 1996;15:75-83.
28. Guerkov HH, Lohmann CH, Liu Y, Dean DD, Simon BJ, Heckman JD, et al. Pulsed electromagnetic fields increase growth factor release by non-union cells. *Clin Orthop Relat Res* 2001;384:265-79.



# Effetti della stimolazione con Campi Elettromagnetici Pulsati in pazienti sottoposti a revisione protesica dell'anca: studio randomizzato prospettico in doppio cieco

*Dante Dallari<sup>1</sup>, Milena Fini<sup>2</sup>, Gianluca Giavaresi<sup>2</sup>, Nicolandrea Del Piccolo<sup>1</sup>, Cesare Stagni<sup>1</sup>, Luca Amendola<sup>1</sup>, Nicola Rani<sup>1</sup>, Saverio Gnudi<sup>3</sup>, and Roberto Giardino<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*VII Divisione di Ortopedia e Traumatologia, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna.*

<sup>2</sup>*Laboratorio di Studi di Chirurgia Preclinica, Istituto di Ricerca Codvilla-Putti, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna.*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Medicina Generale, Ortopedico Rizzoli, Bologna.*

*Bioelectromagnetics 2009; 30(6):423-430.*

Nel corso degli ultimi 20 anni si è assistito ad un notevole incremento di procedure di artroplastica totale con eccellenti risultati, tuttavia il distacco asettico rimane la complicazione principale ed è causa di più del 70% delle revisioni d'anca e del 40% di quelle del ginocchio. La sopravvivenza di protesi d'anca senza cemento è ridotta al 75% in pazienti giovani dopo 10 anni [Peter et al., 2006].

Le revisioni protesiche presentano esiti ancor più scarsi, rispetto alla protesi primaria, poiché la qualità del tessuto osseo nel sito di impianto della nuova protesi è sicuramente scarsa, con perdita di massa ossea ed osteoporosi dell'osso circostante [Kold et al., 2005; Karrholm et al., 2006]. I maggiori problemi si incontrano quando sono presenti ampie aree di osteolisi.

Particolarmente utile risulterebbe una strategia che potesse incrementare il successo delle procedure di impianto, aumentando l'osteogenesi peri protesica e diminuendo l'infiammazione localmente, specialmente in impianti senza cemento.

La stimolazione mediante Campi Elettromagnetici Pulsati (CEMP) è una metodica terapeutica non invasiva, locale e sicura, la cui efficacia nell'incrementare la riparazione ossea endogena e nel ridurre i processi infiammatori è stata evidenziata in numerosi studi. [Ohta and Sitkovsky, 2001; Fini et al., 2002, 2006; Tesch et al., 2002; Varani et al., 2002, 2008; Aaron et al., 2004a,b; De Mattei et al., 2005; Massari et al., 2006; Benazzo et al., 2008].

I dati preclinici e l'esperienza clinica forniscono il razionale d'impiego dei CEMP dopo impianto, protesico attraverso: (i) incremento delle fasi precoci di osteogenesi e (ii) riduzione degli episodi infiammatori.

Quello che viene qui presentato è il primo studio randomizzato, prospettico, in doppio-cieco per stabilire se l'impiego di CEMP, a seguito di artropla-

stica, secondo la tecnica di Wagner [Wagner and Wagner, 1997] favorisca la guarigione ossea nell'area peri-prestesica e riduca i tempi di recupero funzionale.

## **Lo studio**

Sono stati arruolati 30 pazienti, precedentemente sottoposti a revisione di protesi. I criteri di esclusione erano la presenza di malattie autoimmuni, diabete mellito, neoplasie, malattie infettive e disturbi linfoproliferativi.

I soggetti sono stati suddivisi in modo casuale in gruppi con stimolatori attivi o placebo. Né i pazienti, né lo staff medico erano in grado di distinguere gli stimolatori attivi da quelli placebo.

La valutazione della mobilizzazione dell'impianto è stata eseguita mediante raggi X, secondo la classificazione Gustilo-Pasternak che divide il distacco del componente femorale in quattro tipi, sulla base della gravità del distacco e dell'instabilità: Tipo I: perdita ossea endostale o endocorticale minima; Tipo II: allargamento del canale prossimale con as-



sottigliamento del 50% o maggiore e, a volte, difetto della parete laterale con parete della circonferenza intatta; Tipo III: difetto della parete posteromediale coinvolgente il piccolo trocantere; Tipo IV: perdita ossea prossimale della circonferenza totale a distanze variabili sotto il piccolo trocantere [Gustilo and Pasternak, 1988].

L'approccio transfemorale impiegato prevede osteotomia diafisaria del femore con procedura "open book". Questa tecnica consente una facile rimozione della protesi e del cemento residuo.

Una volta che l'osso è aperto e la protesi esposta, è possibile rimuovere accuratamente il cemento ed il tessuto di granulazione fino all'essudazione dell'osso femorale. L'impianto più corto che assicuri sufficiente stabilità biochimica viene inserito nel letto osseo svasato conicamente fino all'ottenimento di uno stabile ancoraggio dell'impianto. I soggetti sono stati istruiti ad evitare l'esposizione a pesi per i primi 30 giorni dopo l'operazione; successivamente è stato consentito il parziale trasporto di pesi ed, infine, è stato consentito il carico pieno,

90 giorni dopo l'operazione. I soggetti sono stati valutati all'esame pre-operatorio ed al follow-up finale (90 giorni dopo l'intervento) mediante la scala Merle D'Aubigné', modificata da Charley. Questo metodo include la valutazione del dolore, della capacità di camminare e mobilità, con punteggi per singolo, parametro su una scala da 1 (dolore: grave, anche a riposo; camminata: impossibile; mobilità: flessione <158) a 6 punti (dolore: assente; camminata: normale; mobilità: flessione >908, abduzione \_158) [Gruen et al., 1979].

Per la valutazione densitometrica, I soggetti sono stati sottoposti a DXA post operativamente, entro 10 giorni ed a 90 giorni dopo l'intervento.

La stimolazione con CEMP è iniziata entro 7 giorni dall'operazione e mantenuta fino al giorno 90. I soggetti sono stati istruiti ad usare le apparecchiature per almeno 6 ore al giorno.

Tutti gli stimolatori erano provvisti di timer al fine di stabilire il numero di ore di utilizzo. Il campo elettromagnetico è stato generato mediante bobina singola posizionata sulla superficie laterale della

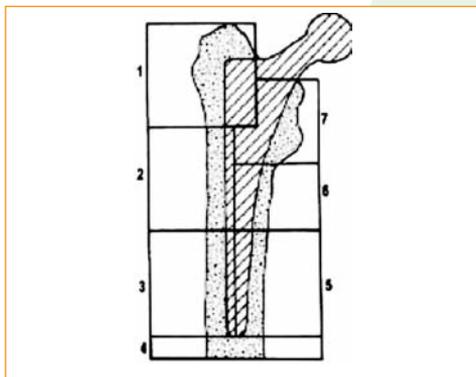


Fig. 1. Rappresentazione schematica di un femore impiantato con protesi d'anca. Sono evidenti le sette zone Gruen.

coscia e mantenuta in loco da una cinghia di velcro. Il generatore di impulsi era il Biostim (IGEA, Carpi)

## Risultati

I due gruppi di pazienti erano omogenei e il numero di protesi con cemento rimosse è stato di 11 nel gruppo controllo e di 12 nel gruppo stimolato (Tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti nei gruppi controllo e CEMP

|                                | Controllo  | CEMP        | P    |
|--------------------------------|------------|-------------|------|
| Sesso                          | 13F/2M     | 14F/1M      | n.s. |
| Età                            | 68,7 ± 5,4 | 68,5 ± 8,7  | n.s. |
| Altezza (cm)                   | 157 ± 8,1  | 156,8 ± 6,4 | n.s. |
| Peso                           | 66,9 ± 9,3 | 64,5 ± 9,0  | n.s. |
| Lato: destro (D) /sinistro (S) | 5R/10S     | 6R/9S       | n.s. |
| Lunghezza osteotomia           | 13,5 ± 2,0 | 13,8 ± 4,4  | n.s. |

Non sono state rilevate differenze nel distacco della protesi d'anca fra il gruppo trattato con CEMP ed il gruppo di controllo secondo la classificazione Gustilo-Pasternak; i difetti ossei erano, per la maggior parte, di tipo II (gruppo CEMP: n=5; gruppo controllo: n=6) e di tipo III (gruppo CEMP: n=7; gruppo di controllo: n=8). Non sono stati osservati difetti di tipo I.

Inoltre, non sono state riportate differenze nelle caratteristiche di lunghezza dell'impianto, variabile



fra 225 e 305 mm: la lunghezza di impianto più riscontrata era di 265 mm (gruppo CEMP: n°/412; gruppo controllo: n°/413). La durata media del trattamento nel periodo di 90 giorni era di 533\_225 h per il gruppo controllo e di 554\_221 h per il gruppo stimolato (P°/0.82).

Nelle figure 2 e 3 sono riportate radiografie esemplificative antero-posteriori, pre-post-operatorie ed a 90 giorni di follow-up per i gruppi controllo e CEMP, rispettivamente. Nessuno degli impianti è migrato in varo, valgo o rotato. *A 90 giorni è stata osservata una migliore integrazione della finestra di osteotomia nei soggetti trattati con CEMP, rispetto al gruppo di controllo.*

Al giorno 90 le radiografie mostravano più di 1 cm di cedimento delle protesi in due casi del gruppo di controllo, mentre nel gruppo trattato con CEMP, si è osservata una ossificazione di grado 1 Brooker. Sono state osservate saldature a punto in metà delle anche, comunemente distribuite nelle zone Gruen 1 e 7. La ragione di ciò potrebbe essere che nel femore prossimale l'osso endocorticale è liscio con

minor osso trabecolare, in caso di revisione. In aggiunta, a causa di precedenti interventi, l'osso femorale risulta alterato mostrando reperti scheletrici aspecifici nelle radiografie.

Per quanto riguarda la valutazione clinica dei soggetti, i punteggi pre-operatori Merle D'Aubigne' erano simili nei due gruppi: 3,2±0,6 nel gruppo trattato e 3,4±0,7 nel gruppo di controllo (P=0.45). Al giorno 90, tuttavia, i punteggi erano 5,7±0,4 nel gruppo trattato, con un aumento di 2,5 punti (+78%) e di 4,9±0,6 nel gruppo di controllo, con un incremento di 1,5 punti (+44%), che rappresentava una differenza statisticamente significativa P<0,05. L'incremento totale di densità minerale ossea (BMD) era più evidente fra i soggetti trattati con stimolazione. N (Tab. 2).

## Conclusioni

Con l'aumento degli interventi di artroplastica totale, è importante adottare tutte le misure atte a prevenire l'osteolisi peri-impianto, specialmente in pazienti selezionati dove vengono identificati svan-

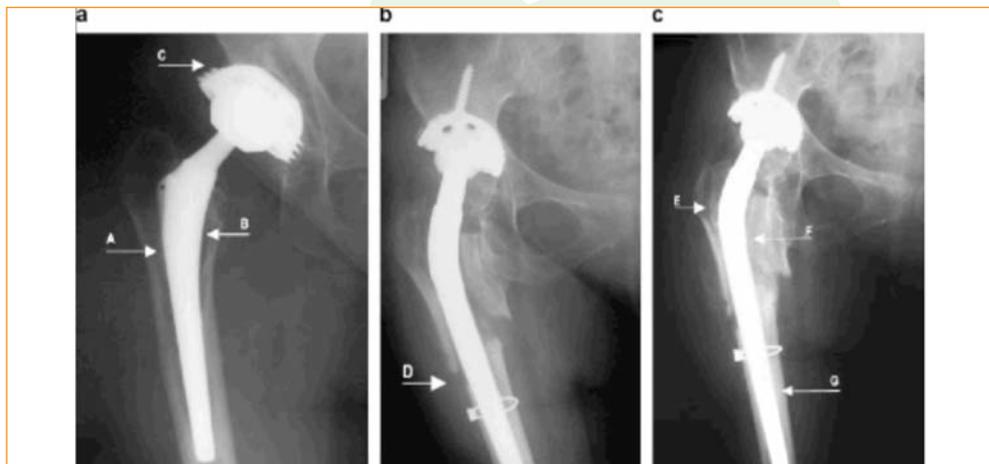


Fig. 2. Radiografia antero-posteriore di un soggetto femminile di 68 anni del gruppo trattato con CEMP con distacco di tipo III sia dell'acetabolo che dell'impianto, secondo Gustilo-Pasternak. Radiografia preoperatoria (a), post-operatoria (b) e al follow-up di 90 giorni (c). Le frecce indicano in (a) osteopenia prossimale (A), osteolisi del piccolo trocantere (B) e distacco dell'acetabolo (C); in (b) osteotomia e riposizionamento del nuovo impianto Wagner SL (D) e in (c) linea reattiva nella parte superiore della zona di Gruen 1 (E) saldatura a punto endosteale (F) e ipertrofia corticale distale (G).

taggi biologici che impattano negativamente sulla fissazione dell'impianto osseo [Von Knoch et al., 2007]. Il tasso di insuccesso della revisione d'anca è superiore rispetto all'artroplastica primaria, a

causa di problemi quali una scarsa qualità dell'osso e l'età del paziente che influenzano negativamente l'osteogenesi riparativa. È pertanto importante avviare una risposta osteogenica ampia e rapida.

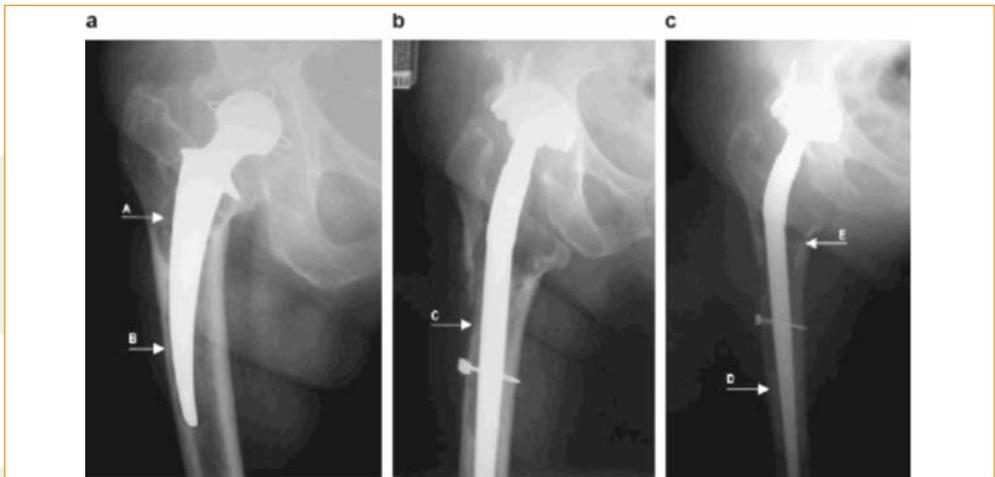


Fig. 3. Radiografie antero-posteriori di un soggetto femminile di 64 anni del gruppo di controllo con distacco di tipo II dell'acetabolo e di tipo I dell'impianto secondo Gustilo-Pasternak. Radiografia pre-operatoria (a), post-operatoria (b) e a 90 giorni di follow-up (c). Le frecce indicano in (a) distacco dell'impianto (A) e osteopenia prossimale (B); in (b) osteotomia e riposizionamento del nuovo impianto Wagner SL (C); e in (c) ipertrofia corticale distale (D) e regressione dell'osteolisi (E).

La guarigione indebolita ed il riassorbimento osseo sono dovuti alle cellule infiammatorie, che liberano citochine pro-infiammatorie ed enzimi degradanti la matrice all'interfaccia protesi-tessuto osso [Von

Knoch et al., 2007]. I CEMP sono in grado di stimolare una upregulation specifica dei recettori A2A ed A3 dell'adenosina dei neutrofili dell'uomo [Varani et al., 2002, 2008]. L'adenosina è stata

**Tabella 2. Numero di pazienti in cui l'incremento di BMD (a 90 giorni) era >3,5% (rispetto ai valori post-operatori)**

|              | Controllo | CEMP | P     |
|--------------|-----------|------|-------|
| Zona Gruen 1 | 10        | 9    | n.s.  |
| Zona Gruen 2 | 7         | 6    | n.s.  |
| Zona Gruen 3 | 3         | 8    | n.s.  |
| Zona Gruen 5 | 6         | 14   | <0.05 |
| Zona Gruen 6 | 6         | 10   | <0.05 |

identificata quale potente sostanza anti-infiammatoria endogena dalla sua interazione con specifici recettori di membrana (in modo particolare il recettore A2A), che è noto siano coinvolti nel meccanismo fisiologico dell'inibizione ed/o eliminazione dell'infiammazione [Ohta and Sitkovsky, 2001; Boyle et al., 2002; Tesch et al., 2002; Cohen et al., 2004].

Nel presente studio, la BMD peri-protetica è stata misurata nelle zone Gruen: 3 nella corteccia femorale laterale e 2 in quella mediale. Nella corteccia

laterale non è stata osservata alcuna differenza nel numero di responders fra il gruppo controllo e quello di trattamento. Ciò è relativamente sorprendente, considerando che questa parte del femore comprende la finestra di osteotomia. Nonostante ciò, nell'area più distale (Gruen 3) il numero di responders nel gruppo di trattamento era più che doppio rispetto al controllo. La differenza risultava più evidente nel cortex mediale (zone Gruen 5, 6) dove raggiungeva un livello di significatività statistica. Questi dati sono molto importanti poiché, con l'impianto di revisione Wagner SL, viene ottenuto un fissaggio stabile distalmente nella zona diafisale del femore.

Inoltre, è da ritenersi molto importante l'esito clinico dello studio. Per quanto riguarda il dolore, la scala Merle D'Aubigne' ha mostrato un incremento del 77% del punteggio nel gruppo CEMP, rispetto all'incremento del 44% nel gruppo di controllo a 90 giorni.

Anche se questo studio in doppio cieco è stato svolto su piccolo ma omogeneo gruppo di soggetti,



gli autori sono stati in grado di evidenziare i cambiamenti avvenuti nell'osso a 90 giorni, l'effetto positivo della stimolazione con CEMP sulla BMD, sul dolore e, di conseguenza, sul recupero funzionale. Il trattamento non ha evidenziato alcun effetto collaterale negativo. Una limitazione del presente studio è rappresentata dal fatto che sono stati riportati solo i risultati a breve termine. Nonostante ciò, il fissaggio iniziale dell'impianto è fondamentale per

il successo dell'impianto di protesi [Peter et al., 2006]. Inoltre, con strategie basate sui trattamenti con bisfosfonati che sembrano diminuire la perdita ossea peri-impianto, le differenze fra i soggetti trattati e di controllo sono risultate evidenti dopo 3 mesi [Peter et al., 2006]. È anche stato dimostrato che, durante i primi 3 mesi successivi ad artroplastica totale dell'anca, si verifica una significativa perdita ossea, fino al 14% [Peter et al., 2006].

## Bibliografia

- Aaron RK, Boyan BD, Ciombor DM, Schwartz Z, Simon BJ. 2004a. Stimulation of growth factor synthesis by electric and electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 419:30-37.
- Aaron RK, Ciombor DM, Simon BJ. 2004b. Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields. *Clin Orthop* 419:21-29.
- Ascherl R, Blumel G, Lechner F, Kraus W. 1985. On the treatment of loosening of endoprostheses by means of pulsing electromagnetic fields. *Bioelectricity Bioenerg* 14:161-167.
- Benazzo F, Cadossi M, Cavani F, Fini M, Giavaresi G, Setti S, Cadossi R, Giardino R. 2008. Cartilage repair with osteochondral autografts in sheep. Effects of biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields. *J Orthop Res* 26:631-642.
- Boyle DL, Moore J, Yang L, Sorkin LS, Firestein GS. 2002. Spinal adenosine receptor activation inhibits inflammation and joint destruction in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 46:3076-3082.
- Buzzza EP, Ghibli JA, Barbero RH, Barbosa JR. 2003. Effects of electromagnetic field on bone healing around commercially pure titanium surface: Histologic and mechanical study in rabbits. *Implant Dent* 12:182-187.

- Cohen B, Rushton N. 1995. Accuracy of DXA measurement on bone mineral density after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 77-B:479–483.
- Fini M, Cadossi R, Cane V, Cavani F, Giavaresi G, Krajewski A, Martini L, Aldini NN, Ravaglioli A, Rimondini L, Torricelli P, Giardino R. 2002. The effect of pulsed electromagnetic fields on the osteointegration of hydroxyapatite implants in cancellous bone: A morphologic and microstructural in vivo study. *J Orthop Res* 20:756–763.
- Fini M, Giavaresi G, Setti S, Martini L, Torricelli P, Giardino R. 2004. Current trends in the enhancement of biomaterial osteointegration: Biophysical stimulation. *Int J Artif Organs* 27(8):681–690.
- Fini M, Giavaresi G, Giardino R, Cavani F, Cadossi R. 2006. Histomorphometric and mechanical analysis of the hydroxyapatite-bone interface after electromagnetic stimulation: An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 88(1): 123–128.
- Ijiri K, Matsunaga S, Fukuyama K, Maeda S, Sakou T, Kitano M, Senba I. 1996. The effect of pulsing electromagnetic field on bone ingrowth into a porous coated implant. *Anticancer Res* 16:2853–2856.
- Kennedy WF, Roberts CG, Zuege RC, Dicus WT. 1993. Use of pulsed electromagnetic fields in treatment of loosened cemented hip prostheses. *Clin Orthop* 286:198–205.
- Konrad K, Sevcik K, Folde K, Piroška E, Molnar E. 1996. Therapy with pulsed electromagnetic fields in aseptic loosening of total hip prostheses. A prospective study. *Clin Rheumatol* 15:325–328.
- Massari L, Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC. 2006. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 88(3S):56–60.
- Matsumoto H, Ochi M, Abiko Y, Hirose Y, Kaku T, Sakaguchi K. 2000. Pulsed electromagnetic fields promote bone formation around dental implants inserted into the femur of rabbits. *Clin Oral Implants Res* 11:354–360.
- Merle D'Aubigne' R. 1970. Numerical classification of the function of the hip. (Cotation chiffre' e de la fonction de la hanche). *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 56:481–486.
- Ottani V, Raspanti M, Martini D, Tretola G, Ruggero A, Jr., Franchi M, Giuliani Piccari G, Ruggeri A. 2002. Electromagnetic stimulation on the bone growth using backscattered electron imaging. *Micron* 33:121–125.
- Rispoli FP, Corolla FM, Mussner R. 1988. The use of low frequency pulsing electromagnetic fields in patients with painful hip prostheses. *J Bioelectricity* 7:181–187.
- Shimizu T, Zerwekh JE, Videman T, Gill K, Mooney V, Holmes RE, Hagler HK. 1988. Bone ingrowth into porous calcium phosphate ceria: influence of pulsing electromagnetic field. *J Orthop Res* 6:248–258.



## Campi elettromagnetici pulsati ed ultrasuoni pulsati a bassa intensità nel tessuto osseo

*L. Massari et al.*

*Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2009; 6(2):149-154.*

L'impiego di campi elettromagnetici pulsati (PEMF) ed ultrasuoni pulsati a bassa intensità (LIPU) nel tessuto osseo, la stimolazione biofisica, per accelerare il processo di osteogenesi è stato oggetto di ricerche ad ampio spettro nella pratica ortopedica. Studi di numerosi autori da Corradi (1953) a Basset (1960) e più di 500.000 fratture sono state trattate negli USA, in Europa ed in Giappone negli ultimi 20 anni.

Le testimonianze dell'accettazione di questa metodologia di trattamento da parte dell'ortopedico sono: i) lo sviluppo dell'ortobiologia, vale a dire il concetto che nella pratica ortopedica differenti tecniche biofisiche, sistemi induttivi (PEMF) e

sistemi ad ultrasuoni (LIPU) (Tabella I), sono in grado di modificare il metabolismo del tessuto osseo; ii) la comprensione del meccanismo d'azione attraverso il quale lo stimolo fisico attiva l'attività osteogenica; iii) il potenziale di queste tecniche biofisiche di agire in modo conservativo. Di recente, studi prospettici, randomizzati, in doppio cieco hanno dimostrato che lo stimolo biofisico può essere impiegato con successo nel trattare fratture fresche. Studi in vitro hanno mostrato che lo stimolo fisico incrementa la sintesi di matrice ossea e favorisce la proliferazione e differenziazione delle cellule primarie osteoblasto-simili.

Vari autori concordano sul fatto che la membrana cellulare gioca un ruolo fondamentale nel riconoscere e trasferire lo stimolo biofisico alle varie vie metaboliche cellulari; con questo meccanismo d'azione, una cellula riconosce uno stimolo fisico e modifica di conseguenza le proprie funzioni. L'impiego di PEMF determina liberazione di ioni Calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) dal reticolo endoplasmatico liscio, mentre con l'utilizzo di LIPU, benché un vero meccanismo-recettore non è ancora stato identificato, questa funzione potrebbe essere svolta da canali ionici meccanosensibili.

La Food and Drug Administration (FDA) ha riconosciuto ai CEMP la capacità di incrementare il processo di guarigione mediante l'aumento di produzione di diversi fattori di crescita comprese le BMP ed altri fattori di crescita osteopromotori necessari a facilitare la guarigione di fratture e fusioni ossee. Effetti positivi sulla osteogenesi sono stati riportati anche con l'utilizzo di LIPU in diversi studi su animale.

Entrambe le tecniche di stimolazione biofisica (CEMP, LIPU), rispetto alla somministrazione di farmaci, sono in grado di produrre una concentrazione locale di sintesi di fattori di crescita, senza alcun effetto collaterale sistemico. È importante ricordare che, come per i farmaci, se si vogliono ottenere effetti positivi sulla osteogenesi, il dosaggio dello stimolo fisico è fondamentale e inoltre importanti sono anche la durata del trattamento e le caratteristiche del segnale: intensità, forma d'onda, frequenza ed estensione del segnale. La stimolazione biofisica viene impiegata in clinica per accelerare e finalizzare il processo di guarigione di una nuova frattura, o di una frattura a rischio di non-union e di incrementare la capacità spontanea di riparazione del tessuto osseo, vale a dire per riattivare il processo di guarigione in condizioni patologiche quali le mancate consolidazioni o le pseudoartrosi.

Nella pratica ortopedica e traumatologica, l'attività osteogenetica legata al consolidamento di



una frattura è legata a fattori meccanici e biologici. È noto che nel 50% dei casi, le pseudoartrosi sono dovute a problemi di tipo meccanico, il 20% è dovuto a problemi di tipo biologico e il restante 30% da combinazione di fattori meccanici e biologici. La stimolazione biofisica può essere utile nel 50% delle non-union, quelle dove la mancata consolidazione è dovuta anche o solamente a fattori biologici.

L'insufficienza biologica può essere descritta come l'inadeguata attivazione e finalizzazione del processo riparativo osteogenetico, spesso secondario ma non limitato ad infezione, osteoporosi locale grave, età del paziente, malattie sistemiche che inibiscono il processo riparativo. Sulla base dell'esperienza clinica, è stato sviluppato un albero decisionale per guidare il chirurgo ortopedico nello stabilire se la non-union sia adatta alla stimolazione biofisica e quando monitorare e come valutare i risultati ottenuti con la stimolazione biofisica (Figura 1).

La stimolazione biofisica è stata approvata per

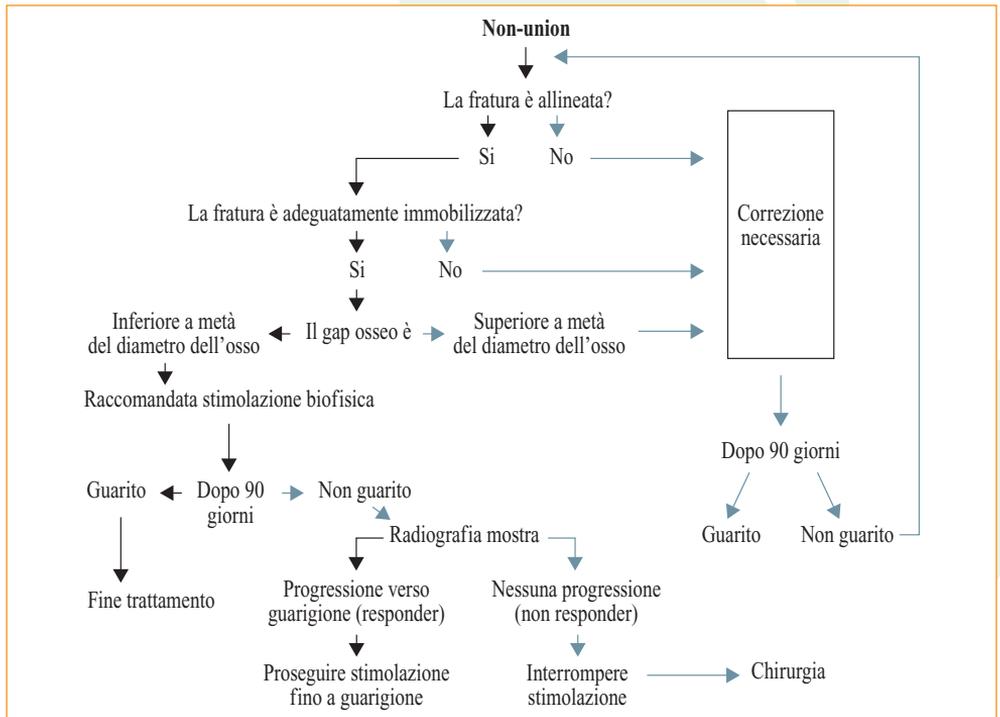
l'impiego clinico dalla FDA 30 anni fa. In Europa, a differenza che negli USA, l'impiego della stimolazione biofisica non è regolamentato; questa mancanza di regole e controllo va a scapito del paziente, spesso trattato in buona fede con dispositivi medici inappropriati e non supportati da studi scientifici che ne convalidano l'efficacia terapeutica e ne attestano la sicurezza biologica.

#### *Indicazioni Cliniche della Stimolazione Biofisica Non-unions*

Il termine "non-union" comprende sia le mancate consolidazioni che le pseudoartrosi. L'FDA ha recentemente suggerito che qualsiasi frattura che non guarisca entro 6 mesi dal trauma dovrebbe essere considerata non-union.

Sono molteplici le evidenze cliniche sull'efficacia della stimolazione biofisica nelle non-unions e diversi autori hanno riportato percentuali di successo nel trattamento delle non-unions superiore al 73-85%. Queste percentuali sono state confermate da diversi studi clinici italiani (Tabella 1).

## Albero decisionale della riparazione ossea mediante stimolazione biofisica





### *Fratture recenti*

La stimolazione biofisica si è mostrata in grado di accelerare la guarigione di fratture recenti trattate con cemento e/o fissatore esterno o di complesse fratture con seri danni ai tessuti molli ed esposizione del tessuto osseo. In tutti i casi, la stimolazione biofisica è stata in grado di abbreviare il tempo medio di guarigione (25-38%). In quei casi dove il sito, il tipo di esposizione, la morfologia della frattura o le condizioni del paziente prefigurino difficoltà nel processo riparativo, la stimolazione biofisica è giustamente indicata.

Rubin et al. hanno riportato che la FDA ha approvato l'impiego di LIPU per la guarigione di fratture recenti nell'Ottobre 1994 e per il trattamento di non-union conclamate nel Febbraio 2000. La stimolazione biofisica impiegata nel favorire la riparazione ossea endogena è parte dell'ortobiologia nell'ottimizzazione dell'attività osteogenetica. La stimolazione biofisica costituisce una terapia specifica nel bagaglio terapeutico del chirurgo ortopedico, specialista perfettamente in grado di discriminare problemi meccanici da quelli biologici.

**Tabella 1. Esperienza clinica della stimolazione biofisica nelle non-unions in Italia**

| <b>Autore</b>   | <b>Tecnica</b> | <b>Patologia</b>  | <b>% di successo</b> |
|-----------------|----------------|-------------------|----------------------|
| Fontanesi, 1983 | CEMP           | Non-union         | 88                   |
| Marcer, 1984    | CEMP           | Non-union         | 73                   |
| Rinaldi, 1985   | CEMP           | Non-union infette | 75                   |
| Traina, 1986    | CEMP           | Non-union         | 84                   |
| Marchetti, 1988 | CEMP           | Non-union         | 90                   |
| Romanò, 2009    | LIPU           | Non-union infette | 85                   |

La stimolazione biofisica, nelle mani del chirurgo ortopedico, è un strumento terapeutico efficace ed affidabile in grado di ristabilire ed aumentare

l'attività osteogenetica nel tessuto ripartivo osseo ed è indicata in tutte le condizioni dove è evidente una risposta osteogenetica insufficiente.

## **Bibliografia**

1. Corradi C, Cozzolino A. *Effect of ultrasonics on the development of osseous callus in fractures. Arch Orthop.* 1953;66:77-98.
2. Massari L, Benazzo F, De Mattei M, et al. *Effects of electrical physical stimuli on articular cartilage. J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89 Suppl 3:152-61. Review.
3. Betti E, Marchetti S, Cadossi R, et al. *Effect of stimulation by lowfrequency pulsed electromagnetic field in subjects with fracture of the femoral neck. In: Bersani, F editors. Electricity and magnetism in biology and medicine. 1999:853-855.*
4. Romanò CL, Romanò D, Logoluso N. *Low-intensity pulsed ultrasound for the treatment of bone delayed union or nonunion: a review. Ultrasound Med Biol.* 2009;35(4):529-36.



## Stimolazione Biofisica

*F Benazzo, G Zanon, Clinica Ortopedica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia  
"Biotecnologie applicate alla patologia articolare del ginocchio".  
Archivio di Ortopedia e Traumatologia 2009; 120(3-4):44-46.*

### Introduzione

La cartilagine articolare integra si ha una sola volta nella vita, ovvero una volta che viene distrutta non è riparata. La cartilagine articolare non è innervata per cui, a meno di eventi traumatici ben identificati, l'usura e la degenerazione della cartilagine avviene in assenza di dolore nel corso degli anni. L'usura della cartilagine si accompagna ad un suo assottigliamento, perdita della capacità di assorbire i carichi applicati, sclerosi dell'osso subcondrale. Nelle fasi avanzate la mancanza di cartilagine espone l'osso subcondrale ed è in questa fase che il dolore diviene costante, intenso e si ac-

compagna a limitazione funzionale. Si tratta nella maggior parte dei casi di un processo lento che si estende in un lungo arco di anni, che tuttavia può essere accelerato in conseguenza a traumi diretti alla cartilagine, fratture articolari che coinvolgono l'osso subcondrale, un'attività sportiva professionale che determina un sovraccarico e uno stress articolare cronico.

La cartilagine articolare del ginocchio è il target principale delle terapie volte a prevenire la degenerazione cartilaginea e nel caso di lesioni circoscritte a ricostituirne l'integrità. L'ortopedico può scegliere di intervenire con un trattamento farmacologico, biofisico, chirurgico solo

o combinato. In questo articolo viene presentato il ruolo della terapia biofisica, I-ONE terapia, nel trattamento della cartilagine del ginocchio, inquadrandone il razionale di impiego da sola o in associazione alla chirurgia.

## Il meccanismo di azione

I-ONE terapia possiede una forte e specifica attività agonista per il recettore adenosinico A2A che controlla i processi infiammatori.

Il favorire l'attivazione del recettore porta alla risoluzione dell'infiammazione, all'inibizione della sintesi e del rilascio di citochine pro-infiammatorie, quali IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , inibizione della COX-2, diminuito rilascio di PGE2 (Figura 1); queste molecole se sono presenti nel liquido sinoviale producono un forte effetto catabolico sulla cartilagine. I-ONE terapia induce anche un'importante attività anabolica sulla matrice cartilaginea favorendo la sintesi di proteoglicani anche in presenza di IGF-1.

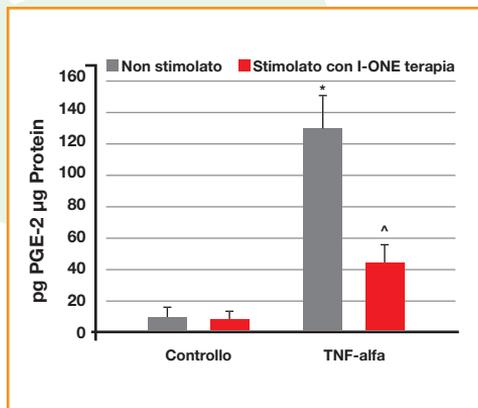


Figura 1. Effetto dell'I-ONE terapia sul rilascio di PGE2 in assenza e in presenza dello stimolo infiammatorio TNF- $\alpha$ .

\* differenza statistica verso la cultura di controllo. ^ differenza statistica rispetto alla coltura non stimolata con I-ONE terapia.

Le indagini pre-cliniche in vivo hanno dimostrato che la terapia biofisica impedisce la progressione della degenerazione della cartilagine articolare del ginocchio, in un modello di osteoartrite spontanea (Figura 2,3).

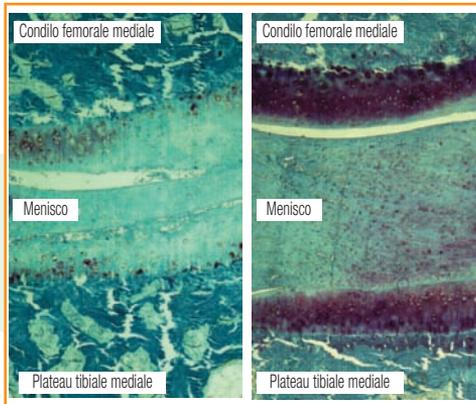


Figura 2. a) Sezione istologica del compartimento articolare mediale della cavia di controllo. b) Sezione istologica del compartimento articolare mediale della cavia stimolata con I-ONE terapia..

Inoltre, I-ONE terapia favorisce la guarigione di lesioni cartilaginee trattate con trapianti osteocondrali nella pecora: si è osservata una rapida e completa integrazione del trapianto negli animali trattati, cui si accompagna, nel liquido sinoviale, una diminuzione della concentrazione di citochine pro-infiammatorie e un

aumento delle citochine ad attività anabolica per la cartilagine (Figura 4).

Le caratteristiche del segnale biofisico I-ONE terapia utilizzate in ambito clinico corrispondono ai parametri di terapia che determinano la risposta più ampia e quindi i maggiori effetti anabolici sulla cartilagine (Figura 5).

### **La terapia biofisica della cartilagine articolare del ginocchio**

Un ambiente articolare infiammatorio produce importanti effetti catabolici sulla cartilagine. Inoltre, l'infiammazione riduce l'attività di sintesi dei proteoglicani da parte dei condrociti. Nella pratica clinica, I-ONE terapia attraverso l'effetto agonista per il recettore A2A è in grado di risolvere l'infiammazione e impedirne gli effetti catabolici sulla cartilagine. Il positivo effetto sulla attività metabolica dei condrociti e quindi sulla sintesi dei proteoglicani conduce ad una stabilità e miglior qualità dei risultati nel lungo periodo. I-ONE terapia consente il trattamento contemporaneo di tutta la cartilagine

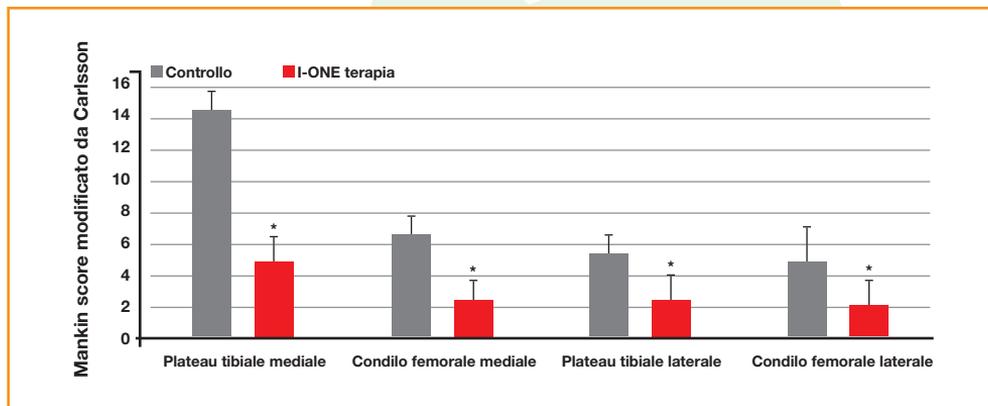


Figura 3. Score istochimico Mankin, modificato da Carlsson, del compartimento mediale e laterale, sia a livello femorale che tibiale, della caviglia di controllo e di quella stimolata con I-ONE terapia. Lo Score Mankin, modificato da Carlsson, assume un valore massimo di 18 punti a cui si associa una cartilagine degenerata e un valore minimo di 0 punti, a cui si associa una cartilagine normale. \* $p < 0,0005$

articolare nella sua estensione e spessore, del tessuto osseo subcondrale e della sinovia. In questo contesto le indicazioni al trattamento vanno dal controllo della reazione infiammatoria conseguente ad un intervento chirurgico, un'artroscopica, al riassorbimento dell'edema dell'osso sub-condrale, fino

alla risoluzione dell'intensa reazione infiammatoria conseguente a traumi diretti o distorsivi dell'articolazione. I risultati degli studi clinici condotti dal gruppo di studio CRES (Cartilage Repair and Electromagnetic Stimulation), in pazienti sottoposti a ricostruzione del legamento crociato anteriore, di-

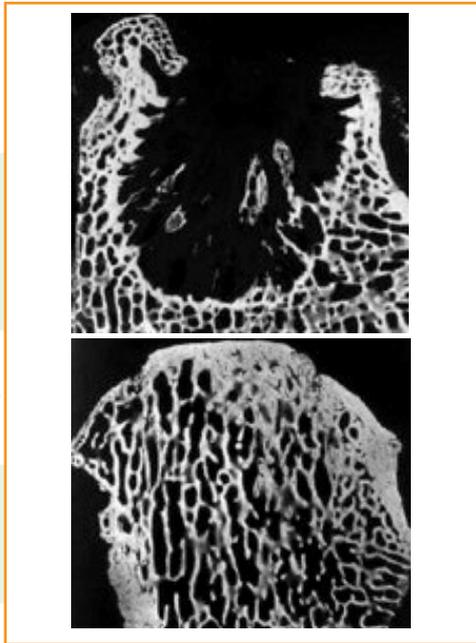


Figura 4. a) Microradiografia della sezione centrale del trapianto osteocondrale nella pecora di controllo. b) Microradiografia della sezione centrale del trapianto osteocondrale nella pecora stimolata con I-ONE terapia.

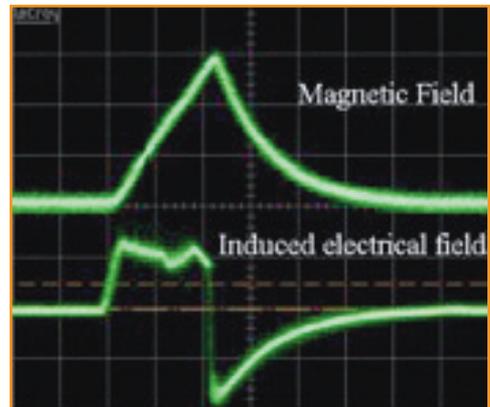


Figura 5. In alto: forma del segnale del campo magnetico I-ONE terapia. In basso: forma del segnale del campo elettrico indotto I-ONE terapia. Caratteristiche fisiche del segnale I-ONE terapia: frequenza 75Hz, intensità di picco del campo magnetico 1,5 mT, duty cycle 10%. Segnale I-ONE terapia brevettato.

mostrano che l'impiego di I-ONE terapia dopo artroscopia porta ad un dimezzamento dei tempi di recupero del paziente e soprattutto ad un miglior risultato a distanza di 3 anni (Figura 6).

Gli effetti a lungo termine di I-ONE terapia sono consistenti con i risultati delle ricerche pre-cliniche e dimostrano che essa produce effetti stabili nel tempo legati al mantenimento delle condizioni della cartilagine articolare e allo stimolo delle attività anaboliche dei condrociti.

## La terapia biofisica nella ricostruzione della cartilagine articolare

Le tecniche di ricostruzione della cartilagine articolare si fondano sulla necessità di portare in sede di lesione una popolazione cellulare potenzialmente in grado di promuovere la riparazione della cartilagine. Diverse metodiche sono state proposte: impiantare cellule staminali mesenchimali potenzialmente capaci di differenziare in senso condrocitario facendole migrare dal midollo osseo, oppure impiantarle dopo averle recuperate dal sangue midollare, o utilizzare localmente dei condrociti (ACI, MACI).

Queste tecniche rientrano nel grande capitolo della ingegneria tissutale e della terapia cellulare all'in-

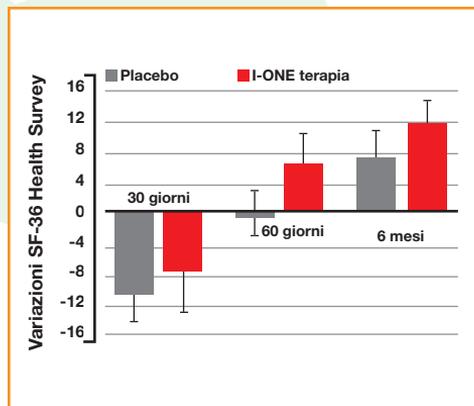


Figura 6. Recupero funzionale, valutato con lo score SF-36, dopo ricostruzione del legamento crociato anteriore e menisectomia nei pazienti appartenenti al gruppo placebo e al gruppo trattato con I-ONE terapia ( $p < 0,05$ ).

terno della quale noi pensiamo che la terapia biofisica, possa giocare un ruolo fondamentale. Nella nostra esperienza, ad esempio, l'esposizione all'I-ONE terapia di cellule cresciute su un supporto poroso si accompagnava ad un aumento della proliferazione cellulare, ad un aumento significa-



tivo dei costituenti della matrice extracellulare.

L'impiego di I-ONE terapia subito dopo l'intervento è in grado di controllare la reazione infiammatoria in modo rapido ed efficace e di prevenirne lo stimolo apoptotico sui condrociti.

In clinica, in uno studio prospettico, randomizzato e in doppio cieco condotto in pazienti sottoposti a trattamento con microfratture per lesioni cartilaginee i risultati a breve e lungo termine sono stati significativamente migliori nel gruppo I-ONE rispetto al placebo (Figura 7).

Nella nostra esperienza, nei pazienti trattati con microfratture o sottoposti ad ACI, non solo abbiamo osservato un rapido recupero funzionale, ma a 3 anni di distanza nel gruppo trattato con I-ONE terapia la percentuale di pazienti con completo recupero funzionale era significativamente superiore a quella del gruppo placebo ( $p < 0,05$ ). Possiamo concludere che i risultati di I-ONE terapia sono importanti per i pazienti e attualmente non raggiungibili con altri trattamenti.

### **Specificità e dosaggio**

I-ONE terapia ha esclusivamente effetti locali; viene attuata su un'articolazione (ginocchio, caviglia) e agisce su tutte le strutture articolari: sinovia, legamenti, menischi, cartilagine e osso subcondrale. Nell'impiego clinico possiamo posizionare I-ONE terapia sia nell'ambito della prevenzione della degenerazione cartilaginea che nel favorire i processi riparativi di lesioni focali singole o multiple. Non trova invece indicazione l'impiego della terapia biofisica nella artrosi conclamata del ginocchio, grado III o IV. Una corretta diagnosi e una precisa indicazione al trattamento biofisico sono la buona premessa per un buon risultato clinico. Inoltre, l'efficacia della terapia è fortemente dipendente da caratteristiche fisiche dello stimolo applicato: ampiezza, frequenza, durata. Questo aspetto è troppo spesso sottovalutato ed espone i pazienti a trattamenti inefficaci. L'effetto terapeutico sulla cartilagine è certamente legato alla durata giornaliera del trattamento; numerosi studi sperimentali e clinici mostrano che i risultati di trattamenti limitati a pochi minuti al giorno, rispetto alle

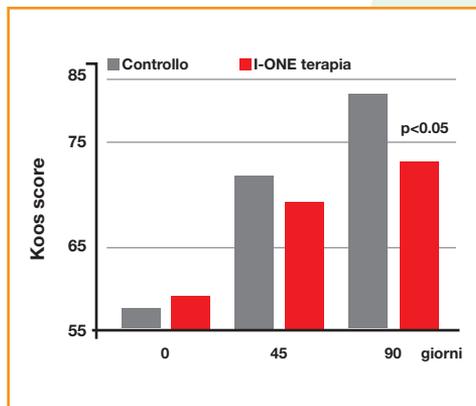


Figura 7. Recupero funzionale, valutato con lo score KOOS, dopo trattamento artroscopico con microfratture nei pazienti appartenenti al gruppo di controllo e al gruppo trattato con I-ONE terapia.

4 ore raccomandate, non si discostano significativamente da un trattamento placebo. Valori di campo magnetico troppo bassi (5 Gauss) non modificano l'attività metabolica della cartilagine.

### Considerazioni conclusive

Questa review mostra chiaramente come gli studi

condotti in questi anni hanno fatto della biofisica ortopedica un patrimonio culturale significativo, che si fonda su solide basi scientifiche. Questo patrimonio culturale è frutto di una formidabile attività di ricerca svolta dalla comunità ortopedica che ha saputo affrontare quesiti scientifici rilevanti e fortemente interdisciplinari. Il nostro lavoro ha dimostrato come gli effetti biologici conseguenti alla esposizione di un tessuto ad uno stimolo fisico non dipendano esclusivamente dalla energia immessa nel sistema, ma dalle caratteristiche del segnale, riconoscendo così che il tessuto e le cellule che lo compongono sono in grado di riconoscere lo stimolo, la sua specificità e modificare di conseguenza la propria attività metabolica. È questa una conoscenza che per l'ortopedico viene da lontano, basti pensare agli studi volti ad individuare l'ampiezza dello stimolo meccanico capace di favorire la guarigione di una frattura e la comprensione che le sue caratteristiche dovevano modificarsi a seconda della fase di guarigione o recentemente la scoperta che



stimoli minimi sono in grado di impedire il riassorbimento osseo legato alla osteoporosi. Questo contributo fondamentale della comunità ortopedica alla biofisica clinica in generale, deve essere motivo di vanto e protetto rispetto a tentativi, spesso per puri scopi commerciali, di semplificare concludendo che tutto è “magnetoterapia”. L’impegno che abbiamo messo nella ricerca spe-

rimentale e clinica deve essere ricompensato da un uso preciso e consapevole delle tecniche biofisiche, e tenuto distinto dalle tecniche ambulatoriali che invece oggi sono appannaggio di fisioterapisti e riabilitatori. La terapia biofisica è utilizzata a domicilio del paziente, con tecnologie e indicazioni d’uso precise e specifiche in base alla patologia che l’ortopedico ha diagnosticato.



## Bibliografia

- Hunter W (1995) *Of the structure and disease of articulating cartilages. 1743. Clin Orthop Relat Res* 317:3-6
- Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM et al (2003) *Articular cartilage biology. J Am Acad Orthop Surg* 11(6):421-30 Review
- Buckwalter JA (2002) *Articular cartilage injuries. Clin Orthop Relat Res* 402:21-37. Review.
- Borrelli J Jr, Silva MJ, Zaegel MA et al (2009) *Single high-energy impact load causes posttraumatic OA in young rabbits via a decrease in cellular metabolism. J Orthop Res* 27(3):347-52
- Furman BD, Olson SA, Guilak F (2006) *The development of posttraumatic arthritis after articular fracture. J Orthop Trauma* 20(10):719-25 Review
- Green DM, Noble PC, Bocell JR Jr et al (2006) *Effect of early full weight-bearing after joint injury on inflammation and cartilage degradation. J Bone Joint Surg Am* 88(10):2201-9
- Smith GD, Knutsen G, Richardson JB (2005) *A clinical review of cartilage repair techniques. J Bone Joint Surg Br* 87(4):445-9 Review
- Gobbi A, Bathan L (2009) *Biological approaches for cartilage repair. J Knee Surg* 22(1):36-44 Review
- Varani K, Gessi S, Merighi S et al (2002) *Effect of low frequency electromagnetic fields on A2A adenosine receptors in human neutrophils. Br J Pharmacol* 136(1):57-66
- Varani K, De Mattei M, Vincenzi F et al (2008) *Characterization of adenosine receptors in bovine chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes exposed to low frequency low energy pulsed electromagnetic fields. Osteoarthritis Cartilage* 16(3):292-304
- De Mattei M, Pasello M, Pellati A et al (2003) *Effects of electromagnetic fields on proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage explants. Connect Tissue Res* 44(3-4):154-9
- De Mattei M, Varani K, Masieri FF et al (2009) *Adenosine analogs and electromagnetic fields inhibit prostaglandin E(2) release in bovine synovial fibroblasts. Osteoarthritis Cartilage* 17(2):252-62
- De Mattei M, Pellati A, Pasello M et al (2004) *Effects of physical stimulation with electromagnetic field and insulin growth factor-I treatment on proteoglycan synthesis of bovine articular cartilage. Osteoarthritis Cartilage* 12(10):793-800
- Fini M, Giavaresi G, Torricelli P et al (2005) *Pulsed electromagnetic fields reduce knee osteoarthritic lesion progression in the aged Dunkin Hartley guinea pig. J Orthop Res* 23(4):899-908
- Fini M, Torricelli P, Giavaresi G et al (2008) *Effect of pulsed electromagnetic field stimulation on knee cartilage, subchondral and epiphyseal trabecular bone of aged Dunkin Hartley guinea pigs. Biomed Pharmacother* 62(10):709-15
- Benazzo F, Cadossi M, Cavani F et al (2008) *Cartilage repair with osteochondral autografts in sheep: effect of biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields. J Orthop Res* 26(5):631-42



- De Mattei M, Fini M, Setti S et al (2007) *Proteoglycan synthesis in bovine articular cartilage explants exposed to different low-frequency low-energy pulsed electromagnetic fields. Osteoarthritis Cartilage 15(2):163-8*
- Benazzo F, Zanon G, Pederzini L et al (2008) *Effects of biophysical stimulation in patients undergoing arthroscopic reconstruction of anterior cruciate ligament: prospective, randomized and double blind study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 16(6):595-601*
- Butler DL, Juncosa-Melvin N, Boivin GP et al (2008) *Functional tissue engineering for tendon repair: A multidisciplinary strategy using mesenchymal stem cells, bioscaffolds, and mechanical stimulation. J Orthop Res 26(1):1-9 Review*
- Fassina L, Visai L, Benazzo F et al (2006) *Effects of electromagnetic stimulation on calcified matrix production by SAOS-2 cells over a polyurethane porous scaffold. Tissue Eng 12(7):1985-99*
- Giannini S, Buda R, Vannini F et al (2009) *One-step Bone Marrow-derived Cell Transplantation in Talar Osteochondral Lesions. Clin Orthop Relat Res. [Epub ahead of print]*
- Gobbi A, Kon E, Berruto M et al *Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with second-generation autologous chondrocyte implantation: results at 5 years' follow-up (2009) Am J Sports Med 37(6):1083-92*
- Connelly JT, Wilson CG, Levenston ME (2008) *Characterization of proteoglycan production and processing by chondrocytes and BMSCs in tissue engineered constructs. Osteoarthritis Cartilage 16(9):1092-100*
- Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C et al (2007) *Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. Proc Natl Acad Sci U S A 26;104(26):11002-7*
- Miwa M, Saura R, Hirata S et al (2000) *Induction of apoptosis in bovine articular chondrocyte by prostaglandin E(2) through cAMP-dependent pathway. Osteoarthritis Cartilage 8(1):17-24*
- Zorzi C, Dall'oca C, Cadossi R et al (2007) *Effects of pulsed electromagnetic fields on patients' recovery after arthroscopic surgery: prospective, randomized and double-blind study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 15(7):830-4*
- Thamsborg G, Florescu A, Oturai P et al (2005) *Treatment of knee osteoarthritis with pulsed electromagnetic fields: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Osteoarthritis Cartilage 13(7):575*

## Terapia fisica per il dolore cronico nelle pazienti con fratture vertebrali

Maurizio Rossini PhD<sup>°</sup>, Ombretta Viapiana PhD<sup>°</sup>, Davide Gatti PhD<sup>°</sup>, Francesca de Terlizzi JD\*, Silvano Adami PhD<sup>°</sup>

<sup>°</sup> Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università di Verona

\* Direzione Sviluppo Scientifico, IGEA SpA, Carpi.

*Clin Orthop Relat Res 2010; 468:735-740.*

### Introduzione

La frattura vertebrale rappresenta la frattura da osteoporosi più comune fra le donne in postmenopausa, con una incidenza del 25% [1].

La frattura è generalmente accompagnata da un dolore in fase acuta, che viene trattato con farmaci analgesici e con un periodo di riposo. Sovente però il dolore assume una caratterizzazione cronica, specialmente nei casi più gravi; tale dolore è attribuibile all'errata distribuzione del carico sulla colonna vertebrale, a cifosi, contrazione muscolare e artrosi [2].

Il dolore cronico compare per lo più in presenza di fratture vertebrali di elevato grado di severità ed è associato con un diminuzione della funzionalità fisica, isolamento sociale, depressione, disabilità permanente. [3]

Spesso il dolore viene controllato mediante l'uso continuo di farmaci analgesici, che però a lungo andare possono provocare seri effetti collaterali.

In alcuni casi il dolore viene trattato mediante terapie fisiche come il calore, gli ultrasuoni, la stimolazione nervosa mediante impulsi elettrici, i massaggi,



con effetti positivi sul dolore cronico. Tuttavia queste terapie possono essere effettuate solamente in centri specializzati e a livello ambulatoriale da personale esperto e, per molti pazienti, è quasi impossibile seguirle a causa della loro limitata mobilità e impossibilità di raggiungere il centro. [4].

### **La stimolazione elettrica capacitiva**

Recentemente è stata sviluppata e introdotta sul mercato una terapia fisica da utilizzare a domicilio del paziente, innovativa e in grado di risolvere il dolore cronico e favorire il recupero funzionale nei pazienti con fratture vertebrali.

Questo trattamento si avvale della metodica capacitiva, ossia grazie a un generatore di corrente e all'utilizzo di elettrodi adesivi, posizionati in prossimità del sito di lesione, viene erogato un campo elettrico ad accoppiamento capacitivo in grado di attivare la proliferazione cellulare e prevenire l'effetto catabolico di citochine pro-infiammatorie. Questo meccanismo d'azione favorisce ed accelera il processo di guarigione di una frattura e il

recupero funzionale del paziente. L'apparecchiatura denominata Osteospine (IGEA S.p.A., Carpi, MO) è semplice da utilizzare: il generatore è dotato un unico pulsante di accensione/spengimento e gli elettrodi adesivi vengono posti a livello della sede da trattare, ai lati della colonna vertebrale, a distanza di 10 cm l'uno dall'altro e direttamente a contatto della cute (Figura 1).

La posizione degli elettrodi è stata studiata per avere la miglior focalizzazione del segnale nella zona da trattare (Figura 2).

La terapia va effettuata per 8 ore al giorno per un periodo minimo di 2 mesi; Osteospine può essere utilizzato in presenza di qualunque mezzo di sintesi, è portatile e perfettamente compatibile con le normali attività quotidiane.

### **Lo studio clinico**

Viene qui recensito un recente studio prospettico, randomizzato, placebo-controllo e in doppio cieco, condotto presso il dipartimento di Reumatologia dell'Università di Verona, dal Dr. M. Rossini e dal Prof.



Figura 1. Posizionamento degli elettrodi

S. Adami per valutare l'efficacia della stimolazione elettrica capacitiva nella riduzione del dolore e nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti con fratture vertebrali osteoporotiche multiple. [5].

Le pazienti reclutate nello studio (65 donne in postmenopausa, di età superiore ai 60 anni, con fratture vertebrali multiple e con dolore cronico trattato con farmaci analgesici, FANS) sono state randomizzate

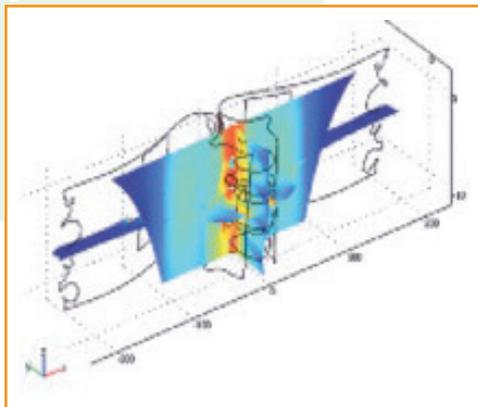


Figura 2. Focalizzazione del segnale capacitivo

in due gruppi: uno ha effettuato stimolazione elettrica capacitiva con una intensità di energia adeguata mentre l'altro effettuava terapia di stimolazione elettrica capacitiva con identico strumento ma intensità di energia ridotta al 10% rispetto al gruppo attivo. Durante i circa 2 mesi di terapia, il gruppo attivo e il gruppo controllo hanno mostrato una riduzione del dolore e un miglioramento della qualità di vita (me-



dante questionario QUALEFFO) e l'effetto persisteva anche dopo 1 mese dopo il termine del trattamento. Il risultato rappresenta un chiaro effetto placebo che caratterizza tutti i tipi di terapie fisiche. L'effetto positivo della terapia OsteoSpine aveva una significativa correlazione ( $p < 0.05$ ) con la durata della terapia effettuata, mentre nel gruppo di controllo non si osservava alcuna correlazione fra l'ade-

renza alla terapia e l'effetto sul dolore o sulla qualità di vita. (Figura 3)

Inoltre, fra i pazienti trattati nel gruppo attivo, una proporzione maggiore ha interrotto l'uso di FANS per controllare il dolore. Dopo una riduzione in entrambi i gruppi nella proporzione di pazienti che ricorreva ai FANS nel primo mese di trattamento, dovuta probabilmente a un effetto placebo, nel

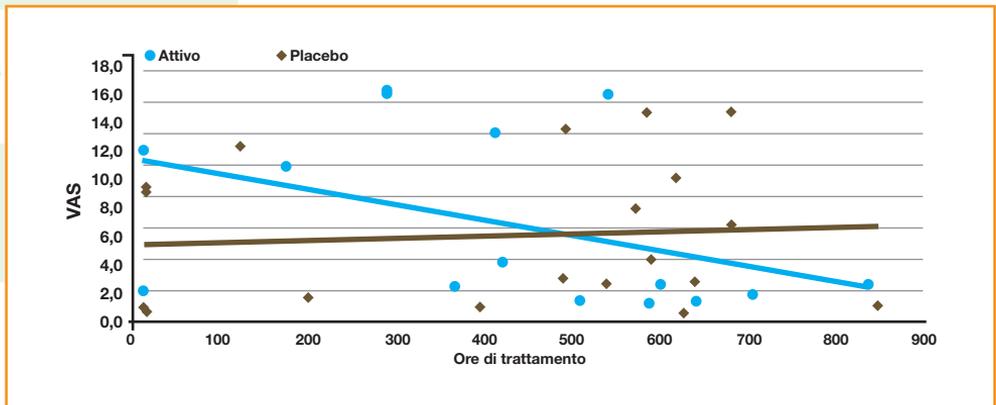


Figura 3. Pazienti che hanno interrotto l'uso di FANS per controllare il dolore

gruppo di controllo la proporzione di pazienti che utilizzava il farmaco tendeva a risalire e a raggiungere i valori iniziali, mentre nel gruppo attivo la proporzione di pazienti rimaneva ridotta, anche dopo la fine della terapia (vedi figura 4). In pratica nel gruppo di controllo l'uso del farmaco era necessario per ottenere lo stesso miglioramento nella sintomatologia dolorosa che si osservava nel gruppo attivo.

## Conclusioni

I dati ottenuti in questo studio dimostrano la rilevanza di questa terapia di stimolazione elettrica capacitiva nel controllo del dolore nei pazienti con fratture vertebrali da osteoporosi multiple associate a dolore cronico. In particolare riveste particolare importanza il fatto che una importante parte dei pazienti che effettuano

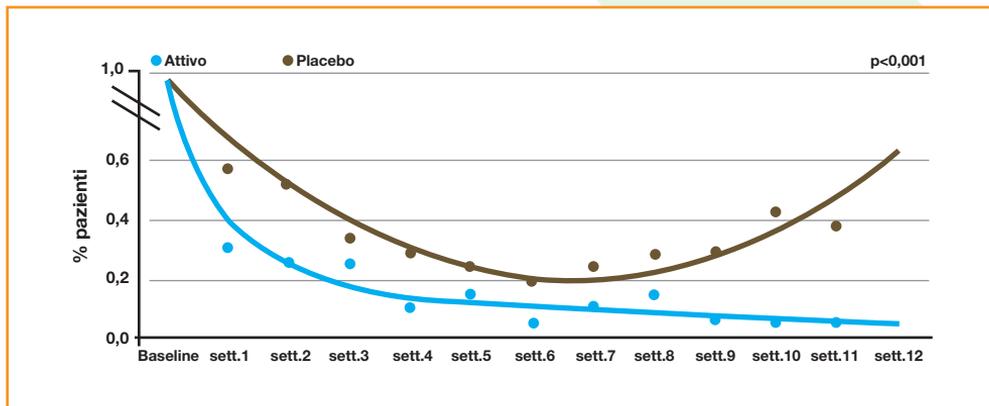


Figura 4. Proporzioni di pazienti che continuavano il trattamento con FANS.



la terapia riduce l'assunzione di farmaci analgesici, riducendo così la possibilità di effetti collaterali associati.

Risultati analoghi, in particolare con un recupero funzionale anticipato nel tempo e un con-

comitante miglioramento nella qualità di vita, misurata mediante Oswestry, sono stati ottenuti anche da Massari et al., in uno studio multicentrico, prospettico randomizzato, in doppio cieco in pazienti sottoposti ad artrodesi vertebrale [6].

## Bibliografia

1. Melton LJ 3rd, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int.* 1993;3:113-119.
2. Pluijm SM, Tromp AM, Smit JH, Deeg DJ, Lips P. Consequences of vertebral deformities in older men and women. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1564-1572
3. Francis RM, Aspray TJ, Hide G, Sutcliffe AM, Wilkinson P. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19:895-903.
4. Zambito A, Bianchini D, Gatti D, Rossini M, Adami S, Viapiana O. Interferential and horizontal therapies in chronic low back pain due to multiple vertebral fractures: a randomized, double blind, clinical study. *Osteoporos Int.* 2007;18:1541-1545
5. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, de Terlizzi F, Adami S. Capacitively Coupled Electric Field for Pain Relief in Patients with Vertebral Fractures and Chronic Pain. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:735-740
6. Massari L, Brayda Bruno M, Boriani S, Caruso G, Grava G, Barbanti Brodano G, Cadossi R, Setti S. Effetto della stimolazione biofisica con sistemi capacitivi nel trattamento delle atrodesi vertebrali: studio multicentrico, prospettico, randomizzato e in doppio cieco. XXXI Congresso Nazionale di Chirurgia Vertebrale G.I.S. Milano 22-24 Maggio 2008

## Effetti della stimolazione biofisica sui tessuti osteo-articolari

*Biagio Moretti, Angela Notarnicola, Stefania Setti\*, Lorenzo Moretti, Antonio Panella, CRES study group (Cartilage Repair and Electromagnetic Stimulation) U.O. di Ortopedia e Traumatologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia - Policlinico Universitario di Bari, Piazza Giulio Cesare, 11, 70124 BARI  
\* IGEA SpA - Clinical Biophysics, Via Parmenide 10/A, 41012 Carpi (MO).  
XII Convegno Nazionale della Italian Orthopaedic Research Society, Oral presentation.*

### **Background**

Recentemente, diversi studi hanno mostrato che la stimolazione biofisica con I-ONE<sup>®</sup> terapia (IGEA, Carpi, Italia) è in grado di modulare il metabolismo cartilagineo. In vitro, I-ONE<sup>®</sup> terapia aumenta il numero di legami tra adenosina e recettore adenosinico A2A su culture di neutrofili umani, condrociti e sinoviociti bovini, esercitando un effetto anti-infiammatorio e di condroprotezione. Inoltre, è stato dimostrato che I-ONE<sup>®</sup> terapia è in grado di inibire il rilascio delle PGE2 e

di aumentare la sintesi di proteoglicani in sinergia con IGF-1 e si ipotizza pertanto un effetto di modulazione sulla nocicezione. In vivo, I-ONE<sup>®</sup> terapia previene la degenerazione cartilaginea e la sclerosi dell'osso sottocondrale. A seguito di un doppio trapianto osteocondrale in condili di pecora, I-ONE<sup>®</sup> terapia favorisce l'osteointegrazione del trapianto stesso e previene la formazione di zone di riassorbimento osseo. A supporto dei risultati in vitro, sono state eseguite analisi istologiche del liquido sinoviale in questo



modello animale: la concentrazione di citochine pro-infiammatorie negli animali trattati è risultata statisticamente minore nel gruppo stimolato rispetto al controllo, mentre la concentrazione di TGF- $\beta$ 1 è risultata maggiore nello stimolato. Gli studi preclinici mostrano che I-ONE<sup>®</sup> terapia controlla l'infiammazione, protegge la matrice extracartilaginea e favorisce le attività metaboliche dei condrociti. In questo contesto le indicazioni al trattamento vanno dal controllo della reazione infiammatoria conseguente ad un intervento chirurgico, un'artroscopica, all'edema dell'osso sub-condrale, fino alla intensa reazione infiammatoria conseguente a traumi diretti o distorsivi dell'articolazione. I risultati degli studi clinici condotti dal gruppo di studio CRES (Cartilage Repair & Electromagnetic Stimulation), in pazienti sottoposti a ricostruzione del legamento crociato anteriore e in pazienti sottoposti a trattamento con microfratture per lesioni cartilaginee, dimostrano che l'impiego della I-ONE<sup>®</sup> terapia dopo artroscopica porta ad un dimezzamento dei

tempi di recupero del paziente e soprattutto ad un miglior risultato a distanza di 3 anni. Gli effetti a lungo termine della I-ONE<sup>®</sup> terapia sono consistenti con i risultati delle ricerche pre-cliniche e dimostrano che essa produce effetti stabili nel tempo legati alla stabilizzazione delle condizioni della cartilagine articolare e allo stimolo delle attività anaboliche dei condrociti.

### **Lo studio**

Il team della U.O. di Ortopedia e Traumatologia del Policlinico di Bari ha avviato uno studio clinico prospettico randomizzato per verificare gli effetti in vivo dell'I-ONE<sup>®</sup> terapia (IGEA, Carpi, Italia) [Figura 1] sulla modulazione del dolore in pazienti affetti da gonartrosi e sottoposti a intervento di sostituzione protesica. Sono stati reclutati 30 pazienti con età compresa tra 60 e 85 anni.

La randomizzazione ha previsto la suddivisione in due gruppi omogenei, il primo con trattamento biofisico con I-ONE<sup>®</sup> terapia (gruppo



Figura 1 A sinistra I-ONE® terapia. A destra la forma d'onda del campo magnetico, con un picco d'intensità di 1.5 mT (in alto); la forma d'onda del campo elettrico indotto in una sonda standard di 50 giri (0.5 cm $\emptyset$ ) di filo di rame (0.2 mm $\emptyset$ ), con valore di picco 3 mV/cm (in basso).

sperimentale) e il secondo non sottoposto a terapia biofisica (gruppo controllo).

Nel gruppo sperimentale la terapia con I-ONE®, iniziata entro 3-7 giorni dall'intervento, è stata somministrata per 4 ore giornaliere e prolungata per 60 giorni consecutivi.

Le valutazioni cliniche sono state realizzate mediante la compilazione di schede funzionali per gonfiore del ginocchio, Total Knee Score (Knee Score + Functional Score), SF-36 e VAS tutte eseguite nel pre-operatorio e nel post-operatorio a 1, 2, 6 e 12 mesi.

I dati preliminari, relativi ai risultati registrati fino a 6 mesi mostrano differenze significative a favore del gruppo I-ONE® terapia per tutte le valutazioni effettuate [Total Knee Score, Knee Score, Func Score, SF-36 ( $p < 0.0001$ ), VAS ( $p < 0.001$ ) e gonfiore ( $p < 0.05$ )].

Di seguito sono riportate le rappresentazioni grafiche relative alla scala analogico visiva (VAS) per valutare il dolore [Figura 2] e il gonfiore [Figura 3].

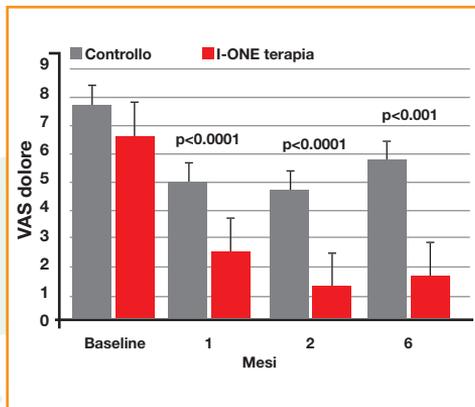


Figura 2

I risultati di questo studio forniscono il presupposto per l'impiego in clinica del trattamento biofisico con I-ONE® terapia immediatamente dopo interventi chirurgici a carico delle articolazioni, non solo per il controllo dell'infiammazione e l'aumento dell'attività anabolica, ma

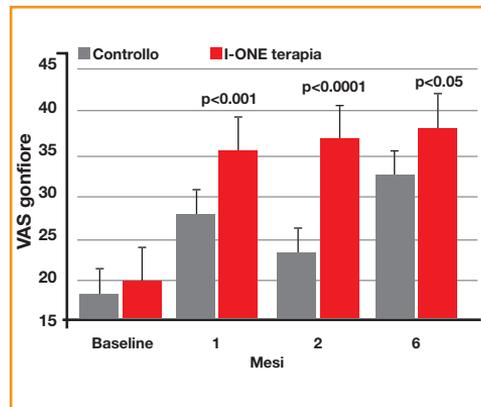


Figura 3

anche per l'effetto antalgico che permette una più rapida ed efficace ripresa funzionale dell'articolazione trattata.

## Bibliografia

- Varani K, Gessi S, Merighi S, Iannotta V, Cattabriga E, Spisani S, Cadossi R, Borea PA. Effect of low frequency electromagnetic fields on A2A adenosine receptors in human neutrophils. *Br J Pharmacol*. 2002;136(1):57-66
- Varani K, De Mattei M, Vincenzi F, Gessi S, Merighi S, Pellati A, Ongaro A, Caruso A, Cadossi R, Borea PA. Characterization of adenosine receptors in bovine chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes exposed to low frequency low energy pulsed electromagnetic fields. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(3):292-304.
- De Mattei M, Pasello M, Pellati A, Stabellini G, Massari L, Gemmati D, Caruso A. Effects of electromagnetic fields on proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage explants. *Connect Tissue Res*. 2003;44(3-4):154-9.
- De Mattei M, Varani K, Masieri FF, Pellati A, Ongaro A, Fini M, Cadossi R, Vincenzi F, Borea PA, Caruso A. Adenosine analogs and electromagnetic fields inhibit prostaglandin E(2) release in bovine synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Feb;17(2):252-62.
- De Mattei M, Fini M, Setti S, Ongaro A, Gemmati D, Stabellini G, Pellati A, Caruso A. Proteoglycan synthesis in bovine articular cartilage explants exposed to different low-frequency low-energy pulsed electromagnetic fields. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(2):163-8.
- De Mattei M, Pellati A, Pasello M, Ongaro A, Setti S, Massari L, Gemmati D, Caruso A. Effects of physical stimulation with electromagnetic field and insulin growth factor-I treatment on proteoglycan synthesis of bovine articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(10):793-800.
- Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Cavani F, Setti S, Cane V, Giardino R. Pulsed electromagnetic fields reduce knee osteoarthritic lesion progression in the aged Dunkin Hartley guinea pig. *J Orthop Res*. 2005;23(4):899-908.
- Fini M, Torricelli P, Giavaresi G, Aldini NN, Cavani F, Setti S, Nicolini A, Carpi A, Giardino R. Effect of pulsed electromagnetic field stimulation on knee cartilage, subchondral and epiphyseal trabecular bone of aged Dunkin Hartley guinea pigs. *Biomed Pharmacother*. 2008 Dec;62(10):709-15.
- Benazzo F, Cadossi M, Cavani F, Fini M, Giavaresi G, Setti S, Cadossi R, Giardino R. Cartilage repair with osteochondral autografts in sheep: effect of biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields. *J Orthop Res*. 2008 May;26(5):631-42
- Benazzo F, Zanon G, Pederzini L, Modonesi F, Cardile C, Falez F, Ciolli L, La Cava F, Giannini S, Buda R, Setti S, Caruso G, Massari L. Effects of biophysical stimulation in patients undergoing arthroscopic reconstruction of anterior cruciate ligament: prospective, randomized and double blind study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2008 Jun;16(6):595-601.
- Zorzi C, Dall'oca C, Cadossi R, Setti S. Effects of pulsed electromagnetic fields on patients' recovery after arthroscopic surgery: prospective, randomized and double-blind study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007;15(7):830-4.



# Stimolazione elettromagnetica dell'osteogenesi in pazienti con frattura di collo del femore trattata con osteosintesi con viti cannulate: studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco

Cesare Faldini <sup>(a)</sup>, Matteo Cadossi <sup>(a)</sup>, Deianira Luciani <sup>(a)</sup>, Emanuele Betti <sup>(b)</sup>, Eugenio Chiarello <sup>(a)</sup> and Sandro Giannini <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup> Dipartimento di Chirurgia Ortopedica, Istituto Ortopedico Rizzoli, Università di Bologna, Bologna, Italy

<sup>(b)</sup> Dipartimento di Chirurgia Ortopedica, Ospedale Santa Chiara, Univeristà di Pisa, Pisa, Italy.

*Current Orthopaedic Practice*; 21(3):282-287.

Il trattamento con campi elettromagnetici ad impulsi a bassa frequenza (PEMF) incrementa la percentuale di guarigione di fratture nonunion, senza bisogno di ulteriori interventi, come emerso da una review sistematica (Walker, 2007). È stato recentemente proposto come metodo di trattamento dell'osteonecrosi della testa del femore e risulta particolarmente efficace negli stadi Ficat I e II. L'osteosintesi mediante viti cannulate possiede il

vantaggio di preservare l'articolazione d'anca del paziente, anche se richiede un più lungo periodo di riabilitazione post-chirurgica rispetto alla protesi d'anca; inoltre, le fratture del collo del femore compromettono spesso la vascolarizzazione, comportando abbastanza frequentemente complicazioni quali la guarigione ritardata e l'osteonecrosi del collo del femore. In considerazione dei notevoli effetti della stimolazione elettrica sulla guarigione

ossea e sulla osteonecrosi, si è ritenuto opportuno valutare se la stimolazione PEMF risulta efficace nel ridurre il periodo di guarigione, incrementa la percentuale di fratture guarite e diminuire l'insorgenza di osteonecrosi della testa del femore in pazienti con una frattura trattati con osteosintesi mediante viti.

A questo scopo sono stati arruolati 77 pazienti con frattura del collo del femore (63 donne, 14 uomini, tipi Garden I, II o III), sottoposti ad intervento chirurgico entro 3 giorni dalla frattura, per mano dello stesso chirurgo. Le fratture sono state ricomposte mediante due viti cannulate (Synthes GmbH, Bettlach, Switzerland).

Sono state pianificate visite di follow-up ogni 30 giorni per i primi 90 giorni e, successivamente, a 6, 12 e 24 mesi.

Entro 7 giorni dall'intervento, i pazienti sono stati forniti di stimolatore (Biostim, Igea, Carpi, Italy) ed istruiti sul suo utilizzo per almeno 8 ore al giorno per 90 giorni; gli stimolatori attivi erano identici a quelli placebo ed entrambi dotati di un

orologio, allo scopo di registrare il reale uso dello stimolatore, con raccomandazione di continuare la terapia al follow-up.

I pazienti sono stati randomizzati nei gruppi attivo e placebo sulla base del sesso e del tipo Garden, utilizzando un elenco in blocchi di 4, due attivi e due placebo, al fine di garantire l'omogeneità dei gruppi.

Successivamente, i due gruppi sono stati suddivisi sulla base del numero di ore di utilizzo del PEMF, al fine di qualificare i pazienti "compliant" (aderente alla terapia) e "noncompliant" (non aderente). Esperienze precedenti indicavano che 6 ore di stimolazione al giorno sono necessarie a migliorare la guarigione ossea; sono stati definiti "compliant" quei pazienti i quali, nei 90 giorni, avevano utilizzato PEMF almeno 540 h e "noncompliant" quelli che avevano usato lo stimolatore per meno di 540 h. La tabella 1 mostra che sia nei gruppi placebo che in quelli attivi, i pazienti compliant e non-compliant sono confrontabili, in quanto le loro caratteristiche risultano abbastanza omogenee. La



|                         | Gruppo attivo |              |          | Gruppo placebo |              |          |
|-------------------------|---------------|--------------|----------|----------------|--------------|----------|
|                         | Compliant     | Noncompliant | P        | Compliant      | Noncompliant | P        |
| Ore/giorno stimolazione | 8.3 ± 2.0     | 2.6 ± 1.7    | < 0.0001 | 6.9 ± 1.5      | 2.5 ± 1.6    | < 0.0001 |
| Numero                  | 16            | 14           | ns       | 16             | 19           | ns       |
| Femmine/maschi          | 14/2          | 11/3         | ns       | 11/5           | 16/3         | ns       |
| Età                     | 67.1 ± 6.0    | 71.6 ± 3.1   | < 0.05   | 67.4 ± 6.9     | 69.8 ± 5.2   | ns       |
| Garden 1, 2, 3,         | 2; 7; 7       | 2; 7; 5      | ns       | 4; 4; 8        | 5; 8; 6      | ns       |
| Follow-up               | 15.7 ± 4.6    | 20.4 ± 5.4   | < 0.05   | 18.2 ± 5.5     | 14.4 ± 4.0   | < 0.02   |
| ns, non significativo   |               |              |          |                |              |          |

Tabella 1. Aderenza (compliance) e non-aderenza (non-compliance) alla terapia nei gruppi attivo e placebo

tabella 2 mostra le caratteristiche dei soggetti compliant e noncompliant nel gruppo attivo. Nell'ambito dei pazienti compliant sono stati osservati valori inferiori di dolore alla VAS a tutte le visite, insieme ad una minore occorrenza di osteonecrosi ( $P < 0.03$ ). La percentuale di guarigione è risultata significativamente superiore nel gruppo compliant. Per quanto concerne il gruppo placebo, non sono state osservate differenze significative fra i pa-

zienti placebo compliant e placebo noncompliant. Le figure 1 e 2 mostrano l'esito positivo in un paziente del Gruppo A. Il livello di dolore (VAS) era inferiore nei pazienti compliant a 30, 60 e 90 giorni, rispetto a tutti gli altri gruppi. Al follow-up, il 94% delle fratture nei pazienti compliant del gruppo attivo erano guarite, rispetto al 71% del gruppo placebo ( $P < 0.05$ ). Le curve Kaplan Meier mostravano che la percentuale di pazienti guariti

|  | Gruppo attivo compliant #16 | Gruppo attivo non-compliant #14 | P      |
|--|-----------------------------|---------------------------------|--------|
| Giorno 30 VAS mm                               | 8.1±9.7                     | 20.7±16.7                       | < 0.01 |
| Giorno 60 VAS mm                               | 13.5±16.8                   | 29.7±20.4                       | < 0.03 |
| Giorno 90 VAS mm                               | 10.4±17.5                   | 29.1±31.7                       | < 0.03 |
| % fratture guarite a 60, 90 giorni e follow-up | 69; 81; 94                  | 57; 64; 86                      | < 0.05 |
| Segni di necrosi 1,2                           | 37%                         | 78%                             | < 0.03 |

Tabella 2. Pazienti con stimolatori attivi: compliant e noncompliant nel gruppo attivo compliant a 60 giorni era simile a quella osservata nel gruppo placebo al follow-up. (Fig. 3)

In aggiunta, i pazienti del gruppo attivo compliant hanno proseguito la guarigione fino al 94%, suggerendo un effetto continuato della risposta osteogenica attivata dal trattamento con PEMF.



Figura 1. (A e B) Radiografie che illustrano una frattura al collo del femore di tipo Garden 3 in una donna di 62 anni del Gruppo A.



Figura 2. (A e B) Radiografie che mostrano la frattura guarita a 60 giorni di follow-up nella paziente precedente.

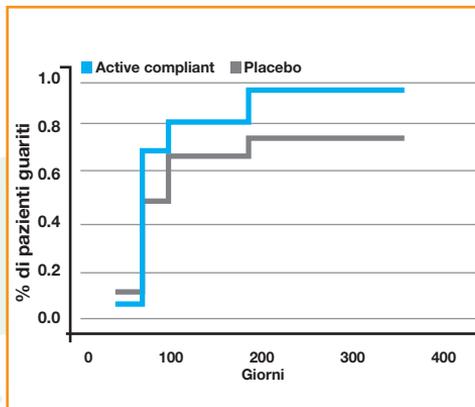


Figura 3. Analisi Kaplan Meier di una parte dei pazienti guariti nel periodo allo studio. Linea intera: gruppo attivo compliant. Linea tratteggiata: gruppo placebo.

L'insorgenza di osteonecrosi si è verificata nel 37% dei pazienti compliant nel gruppo attivo rispetto al 49% del gruppo placebo. Nondimeno, se si confronta il gruppo attivo compliant con il resto dei pazienti, l'effetto protettivo del PEMF nei confronti dell'insorgenza di osteonecrosi sembra più evidente e si avvicina alla significatività statistica

( $P < 0.08$ ). Questo studio conferma che la stimolazione con PEMF, se usata correttamente, è in grado di migliorare ed accelerare la guarigione ossea ed indurre guarigione in un numero più ampio di pazienti. Queste osservazioni confermano precedenti risultati sul tempo di guarigione di osteotomie di femore e tibia. Particolarmente evidente ed inatteso è risultato l'effetto sul dolore, che potrebbe essere ascritto all'effetto anti-infiammatorio del PEMF mediato dalla propria attività agonista del recettore dell'adenosina, identificato di recente. In conclusione, i risultati di questo studio dimostrano che PEMF migliora la guarigione delle fratture, limita le complicazioni, riduce il dolore, favorendo, in definitiva, una migliore qualità di vita. La stimolazione con PEMF rappresenta un ausilio importante alla chirurgia in una patologia comune che si prevede incrementi e pesi sempre di più sui costi di salute pubblica.

## Bibliografia

1. Bassett CA, Pilla AA, Pawluk RJ. *A non-operative salvage of surgically-resistant pseudarthroses and non-unions by pulsing electromagnetic fields. A preliminary report. Clin Orthop Relat Res. 1977; 124:128-143.*
2. Brighton CT, Shuman P, Heppenstall RB, et al. *Tibial non-union treated with direct current, capacitive coupling, or bone graft. Clin Orthop Relat Res. 1995; 321:223-234.*
3. Meskens MW, Stuyck JA, Feys H, et al. *Treatment of non-union using pulsed electromagnetic fields: a retrospective follow-up study. Acta Orthop Belg. 1990; 56:483-488.*
4. Traina GC, Fontanesi G, Costa P, et al. *Effect of electromagnetic stimulation on patients suffering from non-union. A retrospective study with a control group. J Bioelectricity. 1991; 10:101-117.*
5. Walker NA, Denegar CR, Preische J. *Low intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic field in the treatment of tibial fracture: a systematic review. J Athl Train. 2007; 42:530-535.*
6. Massari L, Fimi M, Cadossi R, et al. *Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg. 2006; 88:56-60.*
7. Bassett CA, Schink-Ascani M, Lewis SM. *Effects of pulsed electromagnetic fields on Steinberg ratings of femoral head osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 1989; 246:172-185.*
8. Hinsenkamp M, Hauzeur JP, Sintzoff S Jr. *Preliminary results in electromagnetic field treatment of osteonecrosis. Bioelectrochemistry Bioenergetics. 1993; 30:229-235.*
9. Ishida M, Fujioka M, Takahashi KA, et al. *Electromagnetic fields: a novel prophylaxis for steroid-induced osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 2008; 466:1068-1073.*
10. Schnoke M, Midura RJ. *Pulsed electromagnetic fields rapidly modulate intracellular signaling events in osteoblastic cells: comparison to parathyroid hormone and insulin. J Orthop Res. 2007; 25:933-940.*
11. Sollazzo V, Massari L, Caruso A, et al. *Effect of low-frequency pulsed electromagnetic fields on human osteoblast-like cells in vitro. Electro Magnetobiology. 1996; 15:75-83.*
12. Cane V, Botti P, Soana S. *Pulsed magnetic fields improve osteoblast activity during the repair of an experimental osseous defect. J Orthop Res. 1993; 11:664-670.*
13. Mammi GI, Rocchi R, Cadossi R, et al. *The electrical stimulation of tibial osteotomies. Double-blind study. Clin Orthop Relat Res. 1993; 288:246-253.*



È un servizio offerto da



[www.igeamedical.com](http://www.igeamedical.com)