



TRATTAMENTI DI SUPPORTO: CAMPI ELETTROMAGNETICI

Adjuvant treatments: electromagnetic fields

Riassunto

La stimolazione con mezzi fisici dell'osteogenesi riparativa è utilizzata nella pratica ortopedica da oltre 40 anni. Fra le diverse tecniche disponibili la stimolazione elettrica, mediante campi elettromagnetici pulsati o campi elettrici capacitivi, è la più utilizzata nel trattamento dei ritardi di consolidazione. Le cause di una mancata consolidazione ossea sono riconducibili a problemi di ordine: a) meccanico: instabilità, non allineamento o diastasi fra i monconi ossei; b) biologico: insufficiente attivazione dei processi osteogenetici; c) combinato: coesistenza di fattori meccanici e biologici. La stimolazione elettrica dell'osteogenesi, stimolazione biofisica, determina nel focolaio di frattura l'espansione delle cellule osteoprogenitrici e un aumento della sintesi e rilascio di fattori di crescita appartenenti alla famiglia delle BMPs, e trova dunque indicazione in presenza di un deficit dell'attivazione dei processi riparativi. Nella pratica clinica la stimolazione elettrica deve essere elettivamente impiegata nel trattamento delle mancate consolidazioni per cause biologiche. Nelle mancate consolidazioni da cause combinate (meccanica e biologica) il trattamento chirurgia+stimolazione è certamente da preferire in quanto consente di raggiungere percentuali di successo superiori e in tempi più brevi rispetto alla sola chirurgia.

Parole chiave: stimolazione elettrica, osteogenesi, campi elettromagnetici pulsati, campi elettrici, stimolazione biofisica

Summary

The stimulation of endogenous bone repair by physical means has been used in orthopedic practice for over 40 years. Among several available techniques, electrical stimulation, with pulsed electromagnetic fields or capacitive coupled electric fields, is the most frequently used for treatment of nonunions. Nonunions may result from: a) mechanical instability, non-alignment or diastasis between the bone stumps; b) biological deficit in the activation of the osteogenetic repair processes; c) combination of mechanical and biological factors. The electrical stimulation of osteogenesis, biophysical stimulation, induces at the fracture site the expansion of the pool of osteoprogenitor cells and it

R. CADOSSÌ*, S. SETTI, M. CADOSSÌ**, L. MASSARI*****

*IGEA, Biofisica Clinica, Carpi (MO); **Clinica Ortopedica e Traumatologica I, Istituto Ortopedico Rizzoli, Università di Bologna, (BO); ***Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapie Avanzate, Ospedale Sant'Anna, Università di Ferrara, (FE)

Indirizzo per la corrispondenza:

Ruggero Cadossi
IGEA, Biofisica Clinica
via Parmenide 10/A, 41012 Carpi (MO)
Tel. +39 059 699600 - Fax +39 059 695778
E-mail: r.cadossi@igea.it

increases the synthesis and release of growth factors belonging to the BMP, therefore it is indicated in the presence of a biological deficit. In clinical practice, electrical stimulation must be considered the elective treatment for the management of nonunions originating from biological factors. Moreover, in nonunions which stem by combined causes (mechanical and biological) the combination treatment (stimulation + surgery) should be favored as it achieves an higher success rate and a shorter healing time compared to surgery alone.

Key words: electrical stimulation, osteogenesis, pulsed electromagnetic fields, electric fields, biophysical stimulation

INTRODUZIONE

L'impiego di energia fisica per modulare la risposta osteogenetica e, in ultima analisi, favorire la cura delle fratture è stata oggetto di approfondite ricerche. In Europa, la relazione fra sistemi biologici ed energia elettrica risale agli studi di Galvani e Matteucci, che, già nel XIX secolo, avevano identificato le correnti di lesione e ne avevano intuito il ruolo nei processi di riparazione. I numerosi studi condotti hanno individuato un ruolo positivo della stimolazione con mezzi fisici dell'osteogenesi riparativa: stimolazione biofisica. Dagli anni 'Settanta del secolo scorso, quando la *Food and Drug Administration* ha approvato la metodica, diverse tecniche sono state sviluppate: campi elettromagnetici pulsati, campi elettrici ad accoppiamento capacitivo, elettrodi impiantati, ultrasuoni pulsati a bassa intensità. In questo lavoro ci focalizzeremo sull'uso della stimolazione elettrica dell'osteogenesi mediante l'utilizzo di campi elettromagnetici pulsati (CEMP) e campi elettrici ad accoppiamento capacitivo (CCEF), che sono le metodiche più frequentemente utilizzate¹.

RAZIONALE DI IMPIEGO

Il meccanismo di azione

Le diverse tecniche di stimolazione biofisica sono riconducibili a metodiche per la stimolazione della sintesi endogena di fattori di crescita in particolare appartenenti alla famiglia delle *bone morphogenetic proteins*, BMPs. Diversi autori hanno dimostrato che l'esposizione a campi elettromagnetici pulsati di colture di cellule ossee stimola la produzione e il rilascio di fattori di crescita appartenenti alla famiglia del TGF- β /BMPs^{2,6}, che si accompagna a un positivo effetto anabolico (Tab. I).

La possibilità offerta dalla stimolazione elettrica di promuovere la sintesi endogena di BMPs implica alcune fondamentali osservazioni: a) l'effetto può essere mantenuto nel tempo in quanto i tessuti bersaglio sono esposti per tutta la durata del processo di guarigione; b) lo stimolo fisico agisce come un modulatore endogeno e quindi mantiene costante la sua efficacia nel tempo.

Guerkov, et al. mostrano che la stimolazione della sintesi di fattori di crescita ad opera di cellule ottenute dal tessuto di un focolaio di mancata consolidazione aumenta e si

protrae per tutto il periodo di esposizione, 4 giorni ².

L'esposizione ai campi elettromagnetici pulsati di colture di cellule ossee determina un aumento della proliferazione cellulare. Nel caso invece di esposizione di cellule staminali midollari di origine umana, l'esposizione ai campi elettromagnetici pulsati favorisce la differenziazione in senso osteoblastico della popolazione e la deposizione di matrice ossea ^{4,6}.

Dunque il meccanismo di azione individuato dalle ricerche *in vitro* su modelli rilevanti per l'osteogenesi ripartiva indica che la stimolazione elettrica e più precisamente i campi elettromagnetici pulsati: a) promuovono la proliferazione e quindi l'espansione della popolazione cellulare; b) favoriscono la differenziazione in senso osteoblastico delle cellule staminali; c) aumentano la sintesi di BMPs; d) favoriscono la deposizione di matrice ossea.

La ricerca pre-clinica ha dimostrato che gli effetti *in vitro* si traducono *in vivo*, un aumento significativo della velocità di deposizione ossea tanto che, in un modello di osteogenesi ripartiva, la velocità di accrescimento di trabecole ossee passa da 1,75 micron al giorno a 3,05 micron quando la lesione è esposta i campi elettromagnetici pulsati ⁷.

EFFICACIA DEI CAMPI ELETTROMAGNETICI PULSATI ED ELETRICI NELL'UOMO

Il trattamento biofisico deve essere considerato come un trattamento "farmacologico", per cui diventa fondamentale considerare i criteri tipici della farmacodinamica in particolare l'effetto dose-risposta. Diverse ricerche sperimentali hanno dimostrato che gli effetti dei campi elettromagnetici pulsati sono dipendenti dal segnale fisico impiegato (forma, ampiezza, frequenza) e dalla durata giornaliera della terapia: esposizioni brevi (meno di 6 ore) si associano a un aumento del tempo di guarigione ⁸⁻¹⁰. La dimostrazione dell'efficacia nel promuovere l'osteogenesi si fonda su studi prospettici, randomizzati che hanno dimostrato come la stimolazione con campi elettromagnetici pulsati sia efficace nel promuovere la consolidazione di una frattura nell'uomo, accorciando i tempi medi di guarigione e aumentando la percentuale di consolidazione a 6 mesi ^{11,12}.

MANCATE CONSOLIDAZIONI

I tempi di guarigione di una frattura si estendono in un arco temporale piuttosto ampio, ad esempio la guarigione di una frattura diafisaria di gamba può avvenire entro 60 giorni, ma può anche richiederne oltre 180 ¹³. Lo sviluppo delle tecniche di trattamento chirurgico hanno certamente risolto i problemi dell'immobilizzazione dell'arto

TAB. I.

Effetto della stimolazione elettrica su sintesi e rilascio di fattori di crescita osteogenetici.

Regolazione di TGF β /BMP

Autore (anno)	Metodica	Modello	Risultati
Guerkov et al. (2001) ²	CEMP	Cellule umane da nonunion	↑ TGF- β 1
Benazzo et al. (2008) ³	CEMP	OATs in pecore	↑ TGF- β 1, osteointegrazione
Schwartz et al. (2008) ⁴	CEMP	MSCs su supporti di fosfato di calcio	↑ differenziazione
Sollazzo et al. (2011) ⁵	CEMP	MSCs e osteoblasti umani	↑ TGF- β 1, ↑ BMP-4 mRNA
Esposito et al. (2012) ⁶	CEMP	BMSC umane	↑ differenziazione

fratturato e migliorato i tempi di recupero, ma non hanno influito significativamente sui tempi necessari alla guarigione. Pur non rientrando negli scopi del presente lavoro, noi utilizzeremo un criterio temporale per la definizione di mancata consolidazione: frattura non ancora guarita a 6 mesi dal trauma. Adottando questo criterio, nel caso di frattura di gamba, circa un quarto dei pazienti presenterà una mancata consolidazione.

Si tratta dunque di una problematica importante di cui è necessario comprendere le cause; in assenza di gravi danni vascolari o dei nervi periferici, Frost ¹⁴ ha identificato le cause che impediscono la consolidazione ossea in: *i*) meccaniche (50%): instabilità del focolo, non allineamento dei monconi di frattura, presenza di una diastasi superiore al 1,5-2 cm; *ii*) biologiche (20%): insufficiente attivazione del pool di cellule staminali osteoprogenitrici, mancata finalizzazione del processo osteogenetico per assenza di BMPs o fattori di crescita specifici per l'osteogenesi; *iii*) combinate (30%) cause meccaniche e biologiche insieme.

Indicazioni al trattamento delle mancate consolidazioni

Nella scelta della cura diviene dunque fondamentale individuare l'eziopatogenesi della mancata consolidazione effettuando una precisa diagnosi differenziale fra le mancate consolidazioni attribuibili unicamente a cause meccaniche o biologiche, ovvero a cause combinate: biologiche e meccaniche insieme.

Sono queste ultime (biologiche e combinate) che possono e devono essere trattate con la stimolazione biofisica. Essa infatti è in grado di riattivare e finalizzare l'attività osteogenetica in sede di mancata consolidazione.

Cause biologiche

Indicazione elettiva all'uso dei campi elettromagnetici pulsati sono certamente le mancate consolidazioni che non presentano deficit di stabilità, di allineamento, e con monconi di frattura a contatto.

Diversi studi testimoniano che l'impiego della stimolazione con campi elettromagnetici pulsati è in grado di portare a guarigione oltre il 77% dei pazienti in 3-5 mesi ^{8,15,16}.

Una recente meta-analisi riconosce l'effetto positivo della stimolazione biofisica in pazienti con mancata consolidazione con OR 3,5 (C.I. 1,94-63)¹⁷. Uno studio prospettico, randomizzato e controllato, fra efficacia della stimolazione elettromagnetica e chirurgia nel trattamento di pazienti con una mancata consolidazione¹⁸, dimostra che il trattamento biofisico raggiunge una percentuale di successo maggiore e in tempi più brevi rispetto alla sola chirurgia, confermando le osservazioni di Heckman e Traina^{12,19}.

Cause combinate

Il trattamento di mancate consolidazioni la cui origine può essere attribuita sia a cause meccaniche che biologiche si gioverà di una terapia combinata chirurgica e biofisica. Infatti, riconoscendo che le cause meccaniche rappresentano un fattore assoluto inibente il processo osteogenetico ripartivo, la stabilizzazione della sede frattura non può comunque da sola garantire un'adeguata attivazione e finalizzazione del processo osteogenetico, che già una volta è abortito. In queste condizioni, il trattamento combinato è certamente da preferire come dimostrato anche in un recente studio da Cebrian²⁰.

QUALE TECNICA IMPIEGARE: LA COMPLIANCE DEL PAZIENTE

Diverse tecniche di stimolazione con campi elettrici sono state sviluppate in questi anni e la scelta fra le diverse opzioni deve essere effettuata per ottenere dal paziente la migliore *compliance*.

Le tecniche fondate sull'impiego della stimolazione biofisica sono due: induttiva e capacitiva. La prima non richiede un accesso alla cute e può essere utilizzata anche in presenza di apparecchio gessato, la seconda utilizza elettrodi adesivi, che devono essere applicati sulla cute sovrastante la sede di frattura. La presenza di mezzi di sintesi interni non costituisce controindicazione all'uso delle due metodiche.

L'albero decisionale della Figura 1 guida nella scelta della metodica più indicata al trattamento di una mancata consolidazione nelle diverse sedi scheletriche. La scelta della metodica mira a limitare l'impegno richiesto al paziente così da garantire la miglior *compliance*. In Figura 2 sono riportati alcuni esempi di utilizzo delle tecniche di stimolazione con campi elettromagnetici pulsati e campi elettrici.

La tecnica induttiva: campi elettromagnetici pulsati (CEMP)

L'efficacia della stimolazione con CEMP per la guarigione ossea è stata ampiamente studiata in Europa⁸.

Nel 1990, Sharrard ha dimostrato l'efficacia della stimolazione con CEMP in uno studio in doppio cieco su 45 pazienti con non-union della tibia. Venti pazienti sono stati trattati con stimolazione elettromagnetica e venticinque con apparecchiature non attive per 12 settimane. La valu-

FIG. 1. Albero decisionale per la scelta della metodica più indicata al trattamento di una mancata consolidazione nelle diverse sedi scheletriche.

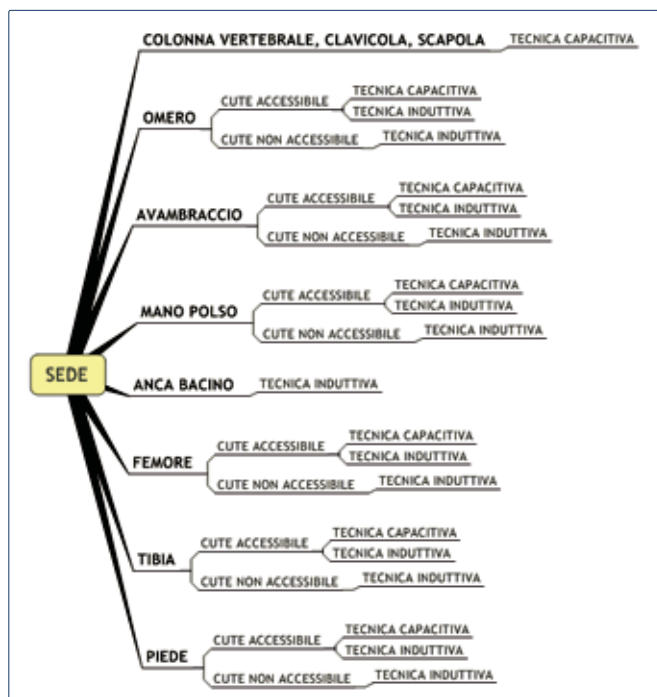
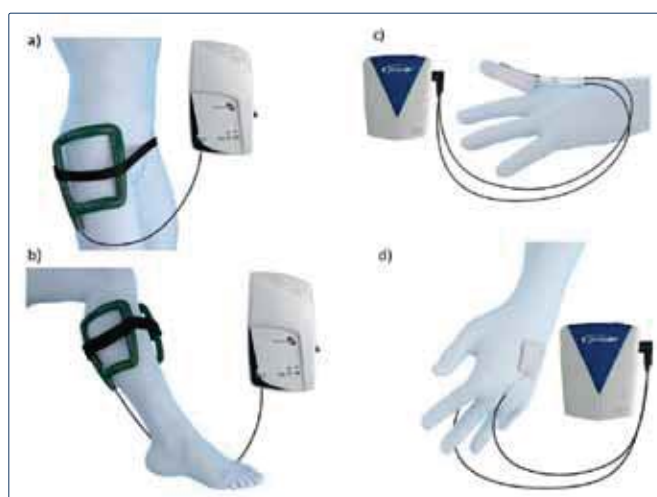


FIG. 2. Esempi di utilizzo delle tecniche di stimolazione biofisica con: i) campi elettromagnetici pulsati, a) solenoide singolo, b) solenoide doppio; ii) campi elettrici, c) elettrodo falange, d) elettrodo metacarpo.



tazione radiologica della consolidazione è stata positiva nel 50% dei pazienti nel gruppo attivo, rispetto all'8% del gruppo placebo ($p < 0.002$). L'autore ha concluso che i CEMP influenzano significativamente la guarigione delle mancate consolidazioni della tibia²¹.

Nel 2003, Simonis ha riferito i risultati del trattamento su 34 pazienti consecutivi con non-union della tibia, seguiti per un periodo di 5 anni. Per ciascun paziente il protocollo prevedeva l'impiego di un fissatore esterno. La metà dei pazienti è stata trattata con uno stimolatore non attivo e l'altra metà con uno stimolatore attivo per un massimo di sei mesi. Nel gruppo attivo sono guarite 16 su 18 (89%) non-union, rispetto alle 8 su 16 (50%) del gruppo placebo. Gli autori hanno trovato un'associazione positiva statisticamente significativa fra la guarigione delle non-union e la stimolazione elettrica: OR 8,95% CI: 1,5-41, $p = 0,02$ ²². Traina ha osservato che il trattamento delle non-union con i CEMP è particolarmente indicato quando l'allineamento, il gap osseo e la mobilità in corrispondenza del sito della frattura sono adeguatamente controllati; ha così confrontato due gruppi contemporanei di pazienti con non-union, un gruppo trattato con i CEMP e l'altro sottoposto a chirurgia per ottenere una condizione biomeccanica soddisfacente in corrispondenza del sito della non-union. Si è visto che, nel gruppo sottoposto a stimolazione, il tasso di successo era maggiore che nel gruppo di pazienti operati, 88% contro 69% ($p < 0,05$), e che la consolidazione ossea è stata ottenuta più rapidamente nel gruppo sottoposto a stimolazione (5,7 mesi) rispetto ai pazienti operati (7,8 mesi) ($p < 0,01$) ¹⁹. Sono state raccolte ampie serie aperte di non-union trattate con i CEMP. Nel 1985, Hinsenkamp ha riferito i risultati di uno studio europeo condotto in diversi centri,

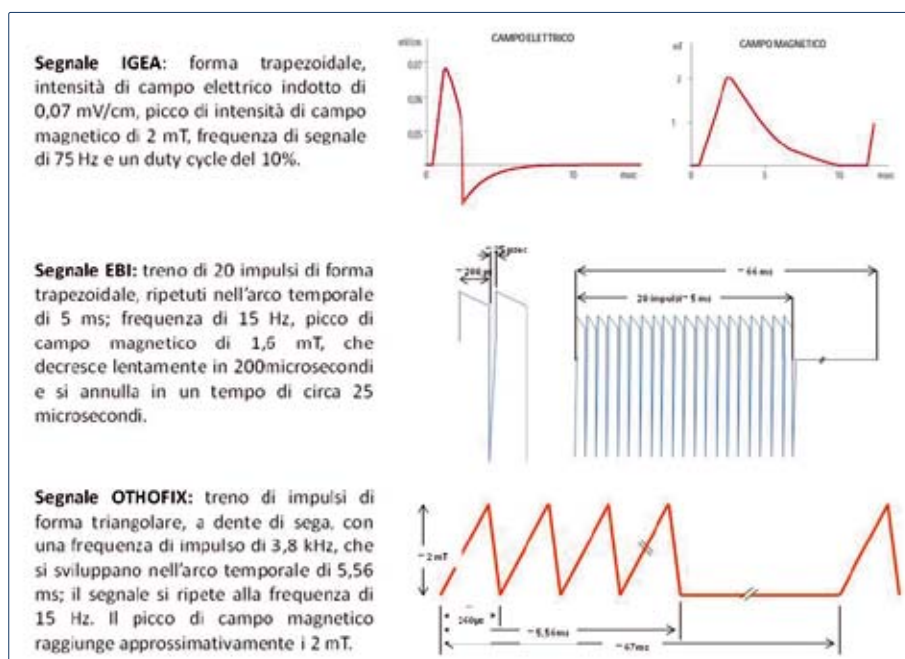
con successo superiore al 70% con l'impiego dei CEMP. Risultati positivi sono stati descritti anche in Francia da Sedel, con un successo del 78% nel trattamento delle non-union ²³. In Italia, Marcer ha riportato i risultati di una serie di 147 pazienti trattati con fissatore esterno e CEMP, e una guarigione del 73%, in cui l'omero si è rivelato il sito con la minor percentuale di successo ²⁴. In Italia, la tecnologia sviluppata da IGEA (Biostim Spt) è stata usata da Traina, che ha riportato l'84% di successo in uno studio multicentrico su un totale di 248 pazienti affetti da non-union. Il tempo medio di guarigione è stato di 4,3 mesi; i pazienti sono stati seguiti per un minimo di 3 anni per avere conferma dell'avvenuta guarigione. La presenza di infezioni non ha influenzato il risultato del trattamento ¹⁵. Lo studio ha consentito di identificare alcune controindicazioni all'uso della stimolazione elettrica: a) presenza di gap osseo maggiore di metà del diametro dell'osso lungo trattato; b) mobilità in corrispondenza del sito della frattura; c) eccessiva angolazione dei monconi ossei. Gli autori hanno rilevato che fra i pazienti (31 su 248) che all'esame radiografico non mostravano alcuna progressione verso la guarigione dopo tre mesi di stimolazione, la percentuale di successo a 6 e 12 mesi era rispettivamente del 5 e del 20%. Questa osservazione dimostra che, in assenza di progressione radiografica dopo 90 giorni di terapia, il trattamento dovrebbe essere interrotto in favore di altre opzioni chirurgiche. Usando la stessa tecnologia, in uno studio condotto in Spagna in diversi centri su 1710 pazienti con non-union, Vaquero ha riportato una percentuale di successo del 74%, con una durata media del trattamento di 4,8 mesi. Tra i fattori che hanno influenzato i risultati gli autori hanno identificato: l'età del paziente ($p = 0,048$), il sito della frattura ($p < 0,001$), la presenza di infezione ($p = 0,01$) e il tipo di non-union ($p = 0,02$). Nei Paesi Bassi, Fontijne ha riferito un'esperienza positiva con l'85% di successo in 139 pazienti ²⁵.

La Figura 3 illustra le caratteristiche dei segnali usati dalle apparecchiature per le quali è stata disponibile documentazione scientifica sull'efficacia ²⁶.

La tecnica capacitiva: campi elettrici ad accoppiamento capacitivo (CECF)

Con questa metodica gli effetti terapeutici sono legati al campo elettrico variabile nel tempo. Il metodo prevede l'uso di elettrodi collocati a contat-

FIG. 3. Caratteristiche dei segnali fisici utilizzati in ambito clinico con adeguato supporto di letteratura (Modificata da Massari et al. GIOT 2011 [26]).



to con la pelle per mezzo di un gel conduttivo. I valori ottimali per la stimolazione sono considerati i 60 kHz e una densità della corrente elettrica indotta di 33 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ²⁷. L'esperienza europea con i sistemi capacitivi per la stimolazione dell'osteogenesi è assai limitata. Lo studio più rilevante è stato condotto da Scott e King in uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco che includeva 21 pazienti affetti da non-union. I risultati hanno mostrato il 60% di guarigioni nel gruppo attivo, mentre nel gruppo placebo nessuno paziente è guarito ($p = 0,004$) ²⁷. Zamora-Navas, *et al.*, riportano una percentuale di successo del 73% in una serie aperta di 22 pazienti con non-union ²⁸. Benazzo in atleti con fratture da stress, ha riportato risultati positivi con CCEF ²⁹. Di recente, Impagliazzo ha riportato l'84% di successo in 30 pazienti con non-union trattate con l'accoppiamento capacitivo pulsato ³⁰.

CONCLUSIONI

Nel complesso, l'esperienza internazionale è coerente e positiva sull'impiego della stimolazione biofisica nel trattamento delle mancate consolidazioni. Un'indagine condotta presso i maggiori ospedali degli USA ha evidenziato come nel 72% dei casi la stimolazione biofisica venga offerta ai pazienti già a 3 mesi dalla frattura se l'indagine radiografica non mostra la presenza di callo osseo. La stimolazione elettrica promuove la consolidazione ossea

con vantaggio per i pazienti e per la comunità, che ottiene un risparmio in termini di costi.

La comunità ortopedica ha sviluppato una sensibilità verso l'ambiente biologico nel quale avviene l'attività di riparazione di una frattura, tenendo a mente che, se è vero che l'instabilità meccanica può impedire l'unione, non si deve dimenticare che la guarigione di una frattura può essere solo il risultato dell'attività cellulare locale.

Una tecnica di stimolazione dovrebbe sempre essere adottata in presenza di una frattura che tarda a guarire pur essendo meccanicamente stabile con monconi frattura allineati e a contatto. Il trattamento integrato, chirurgico e biofisico, si è dimostrato essere una valida scelta nel trattamento delle mancate consolidazioni, che richiedono l'impegno di un intervento chirurgico sul focolaio di frattura e che altrimenti guarirebbero in tempi lunghi. In questi pazienti la stimolazione biofisica favorisce l'attivazione di tutta la potenzialità osteogenetica in sede di frattura e garantisce una guarigione più rapida a un maggior numero di pazienti.

La stimolazione biofisica con campi elettromagnetici pulsati ed elettrici ad accoppiamento capacitivo è oggi un'importante tecnica a disposizione del chirurgo ortopedico per promuovere la sintesi endogena di fattori di crescita ossea e quindi la guarigione in tempi brevi di una frattura.

Bibliografia

- Aaron RK, Bolander ME. *Physical regulation of skeletal repair*. Rosemont (IL) USA: AAOS 2003.
- Guerkov HH, Lohmann CH, Liu Y, et al. *Pulsed electromagnetic fields increase growth factor release by nonunion cells*. Clin Orthop Relat Res 2001;(384):265-79.
- Benazzo F, Cadossi M, Cavani F, et al. *Cartilage repair with osteochondral autografts in sheep: effect of biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields*. J Orthop Res 2008;26:631-42.
- Schwartz Z, Simon BJ, Duran MA, et al. *Pulsed electromagnetic fields enhance BMP-2 dependent osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells*. J Orthop Res 2008;26:1250-5.
- Sollazzo V, Scapoli L, Palmieri A, et al. *Early effects of pulsed electromagnetic fields on human osteoblasts and mesenchymal stem cells*. Europ J Infl 2011;1(S):95-100.
- Esposito M, Lucariello A, Riccio I, et al. *Differentiation of human osteoprogenitor cells increases after treatment with pulsed electromagnetic fields*. Vivo 2012;26:299-304.
- Canè V, Botti P, Soana S. *Pulsed magnetic fields improve osteoblast activity during the repair of an experimental osseous defect*. J Orthop Res. 1993;11:664-70.
- Cadossi R, Traina CG, Massari L. *Electric and magnetic stimulation of bone repair: review of the European experience*. In: Aaron RK, Bolander ME, eds. *Symposium of Physical Regulation of Skeletal Repair*. Illinois: AAOS Rosemont 2005, pp. 37-51.
- Cadossi R, Caruso G, Setti S, et al. *Fattori fisici di stimolazione ossea. Physical forces in bone stimulation*. GIOT 2007;(Suppl 1):S255-61.
- Faldini C, Cadossi M, Luciani D, et al. *Electromagnetic bone growth stimulation in patients with femoral neck fractures treated with screws: prospective randomized double-blind study*. Curr Orthop Pract 2010;21:282-7.
- de Haas WG, Watson J, Morrison DM. *Non-invasive treatment of ununited fractures of the tibia using electrical stimulation*. J Bone Joint Surg Br 1980;62:465-70.
- Heckman JD, Ingram AJ, Loyd RD, et al. *Non-union treatment with pulsed electromagnetic fields*. Clin Orthop Relat Res 1981;(161):58-66.
- Aro HT, Govender S, Patel AD, et al. *Recombinant human bone morphogenetic protein-2: a randomized trial in open tibial fractures treated with reamed nail fixation*. J Bone Joint Surg Am 2011;93:801-8.
- Frost, H.M. *The biology of fracture healing: an overview for clinicians. Part I and II*. Clin Orthop Rel Res 1989;248:283-309.
- Traina GC, Cadossi R, Ceccherelli G, et al. *La modulazione elettrica della osteogenesi*. Giorn Ital Ortop 1986;(Suppl XII):165-76.
- Assiotis A, Sachinis NP, Chalidis BE. *Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions A prospective clinical study and review of the literature*. J Orthop Surg Res 2012;7:24.
- Schmidt-Rohlfing B, Silny J, Gavenis K, et al. *Electromagnetic fields, electric current and bone healing - what is the evidence? Z Orthop Unfall 2011;149:265-70.*
- Shi HF, Xiong J, Chen YX, et al. *Early application of pulsed electromagnetic field in the treatment of postoperative delayed union of long-bone fractures: a prospective randomized controlled study*. BMC Musculoskeletal Disord 2013;14:35.
- 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;10:101-17.
- Cebrián JL, Gallego P, Francés A, et al. *Comparative study of the use of electromagnetic fields in patients with pseudoarthrosis of tibia treated by intramedullary nailing*. Int Orthop 2010;34:437-40.

- ²¹ Sharrard WJW. *A double-blind trial of pulsed electromagnetic field for delayed union of tibial fractures.* J. Bone Joint Surg 1990;72B:347-55.
- ²² Simonis RB, Parnell EJ, Ray PS, et al. *Electrical treatment of tibial non-union: a prospective, randomised, double-blind trial.* Injury 2003;34:357-62.
- ²³ Hinsenkamp M, Ryaby J, Burny F. *Treatment of non-union by pulsing electromagnetic field: European multicenter study of 308 cases.* Reconstr Surg Traumatol 1985;19:147-51.
- ²⁴ Marcer M, Musatti G, Bassett CA. *Results of pulsed electromagnetic fields (PEMFs) in ununited fractures after external skeletal fixation.* Clin Orthop Rel Res 1984;190:260-65.
- ²⁵ Fontijne WPJ, Konings PC. *Botgroeistimulatie met PEMF bij gestoorde fractuurgenezing.* Ned Tijdschr Traum 1998;5:114-19.
- ²⁶ Massari L, Benazzo F, Moretti B, et al. *Stimolazione elettrica dell'osteogenesi: efficacia e tecnologie a confronto.* GIOT 2011;37:1-8.
- ²⁷ Scott G, King JB. *A prospective, double-blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of non-union of long bones.* J Bone Joint Surg Am 1994;76:820-6.
- ²⁸ Zamora-Navas P, Borrás Verdera A, Antelo Lorenzo R, et al. *Electrical stimulation of bone non-union with the presence of a gap.* Acta Orthop Belg 1995;61:169-76.
- ²⁹ Benazzo F, Mosconi M, Beccarisi G, et al. *Use of capacitive coupled electric fields in stress fractures in athletes.* Clin Orthop Rel Res 1995;310:145-9.
- ³⁰ Impagliazzo A, Mattei A, Spurio Pompili GF, et al. *Treatment of ununited fractures with capacitively coupled electric field.* J Orthop Traumatol 2006;7:16-22.