

L. Massari

Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e
Medicina Sperimentale, Sezione di Clinica
Ortopedica e Traumatologica, Ospedale
"S. Anna", Università di Ferrara

La stimolazione biofisica articolare

Biophysical stimulation of the joints

Riassunto

La biofisica clinica, applicando le metodiche di indagine della farmacologia, sviluppa terapie fondate sull'impiego di stimoli fisici e pone le basi per una nuova farmacologia, nella quale è centrale lo studio di effetti dose-risposta che, mediando dalla farmacologia, chiameremo di fisico-dinamica.

Gli effetti dei campi elettromagnetici (I-ONE terapia) sulla cartilagine articolare sono stati studiati in modo approfondito, dimostrando uno specifico effetto agonista per il recettore adenosinico A2A che dimostra una spiccata attività di condroprotezione.

La I-ONE terapia è stata impiegata con successo nella prevenzione della degenerazione cartilaginea sia nelle fasi iniziali della osteoartrosi che dopo interventi sul ginocchio. La terapia trova indicazione elettiva dopo artroprotesi totale di ginocchio, in quanto limita la reazione infiammatoria dei tessuti articolari consentendo un rapido e completo recupero dei pazienti entro 6 mesi e nel lungo periodo a 2 anni.

La biofisica clinica articolare è certamente una opzione terapeutica importante, la scelta del trattamento si deve fondare sempre su una corretta diagnosi e una precisa indicazione, premesse fondamentali per un buon risultato.

Parole chiave: stimolazione biofisica, campi elettromagnetici pulsati, cartilagine, i-one terapia, fisico-dinamica

Summary

Clinical biophysics, applying the methods of pharmacological investigation, develops therapies based on the use of physical stimuli and sets the stage for a new pharmacology, in which investigation of dose-response effects is central to treatment development that, mediating from pharmacology, is called physical-dynamics.

The effects of electromagnetic fields (I-ONE therapy) on articular cartilage have been investigated. I-ONE therapy shows an agonist activity for the adenosine A2A receptor that results in chondroprotection of articular cartilage.

I-ONE therapy has been successfully used in the prevention of cartilage degeneration in the early stages of osteoarthritis and after knee surgery. The therapy is used after total knee arthroplasty, to limit the inflammatory reaction of the joint tissues, that will result in a fast and complete recovery of patients within six months, the positive effects of the treatment are maintained in the long term at 2 year follow-up.

The articular clinical biophysics is certainly an important therapeutic option, the treatment should always be based on diagnosis and proper indications, basic requirements for a successful clinical outcome.

Key words: biophysical stimulation, pulsed electromagnetic field, cartilage, i-one therapy, physical-dynamics

Indirizzo per la corrispondenza:

Leo Massari

Dipartimento di Morfologia Chirurgia e
Medicina Sperimentale, Sezione di Clinica
Ortopedica e Traumatologica, Ospedale
"S. Anna", Università di Ferrara
via Aldo Moro, 8
44124 Ferrara
msl@unife.it

Introduzione

La biofisica clinica è l'idea fondante di una "nuova farmacologia" che impiega stimoli fisici soli o in associazione a farmaci per il trattamento di diverse patologie nell'uomo. Le tecniche di stimolazione biofisica possono essere impiegate in clinica da sole per aumentare, favorire le attività riparative e anaboliche dei tessuti. Queste caratteristiche fanno della stimolazione biofisica una efficace "nuova farmacologia". La biofisica è un'area scientifica interdisciplinare che:

- impiega metodi e teorie proprie della fisica per studiare i sistemi biologici;
- studia come gli stimoli fisici, in particolare i campi elettromagnetici pulsati (CEMP) interagiscono con i sistemi biologici modificandone il comportamento: **stimolazione biofisica**.

Gli effetti biologici di questi stimoli sono legati agli specifici parametri fisici impiegati: frequenza, ampiezza, forma d'onda del segnale, durata dell'esposizione (Fig. 1).

La biofisica clinica applica i principi fondamentali della ricerca farmacologica e ne adotta le metodiche: in particolare studia la specificità dei segnali, ne indaga il meccanismo d'azione, le vie metaboliche interessate e ne valuta l'impiego in tutte quelle condizioni patologiche in cui il meccanismo d'azione individuato è rilevante per la cura.

La *nuova farmacologia* presuppone che gli effetti degli agenti fisici debbano essere descritti in termini di modulazione di una funzione cellulare, che sarà poi alla base del suo impiego clinico. Ogni volta che un agente fisico è in grado di modulare un'attività cellulare, per esempio un processo di membrana, l'effetto osservato sarà funzione specifica, anziché cellula o tessuto specifico. Se per esempio l'attività dello stimolo fisico è anti-infiammatoria può essere impiegato per risolvere una condizione infiammatoria in tessuti diversi. Anche per gli stimoli fisici, la conoscenza del meccanismo di azione dovrebbe sempre fornire la base razionale per l'impiego clinico, al fine di disegnare in modo coerente gli studi clinici e i relativi end-points.

Principi fondanti della biofisica clinica

I principi fondanti della biofisica clinica sono:

- la capacità dello stimolo fisico di agire in modo selettivo su target cellulari, localizzati sulla membrana cellulare, essendo la membrana la sede bersaglio dello stimolo;
- specificità dei segnali: l'effetto dipende dalle caratteristiche fisiche che lo compongono ^{1 2}. Per specificità si intende la capacità dell'agente fisico applicato al target biologico di ottenere una risposta che sia riconducibile

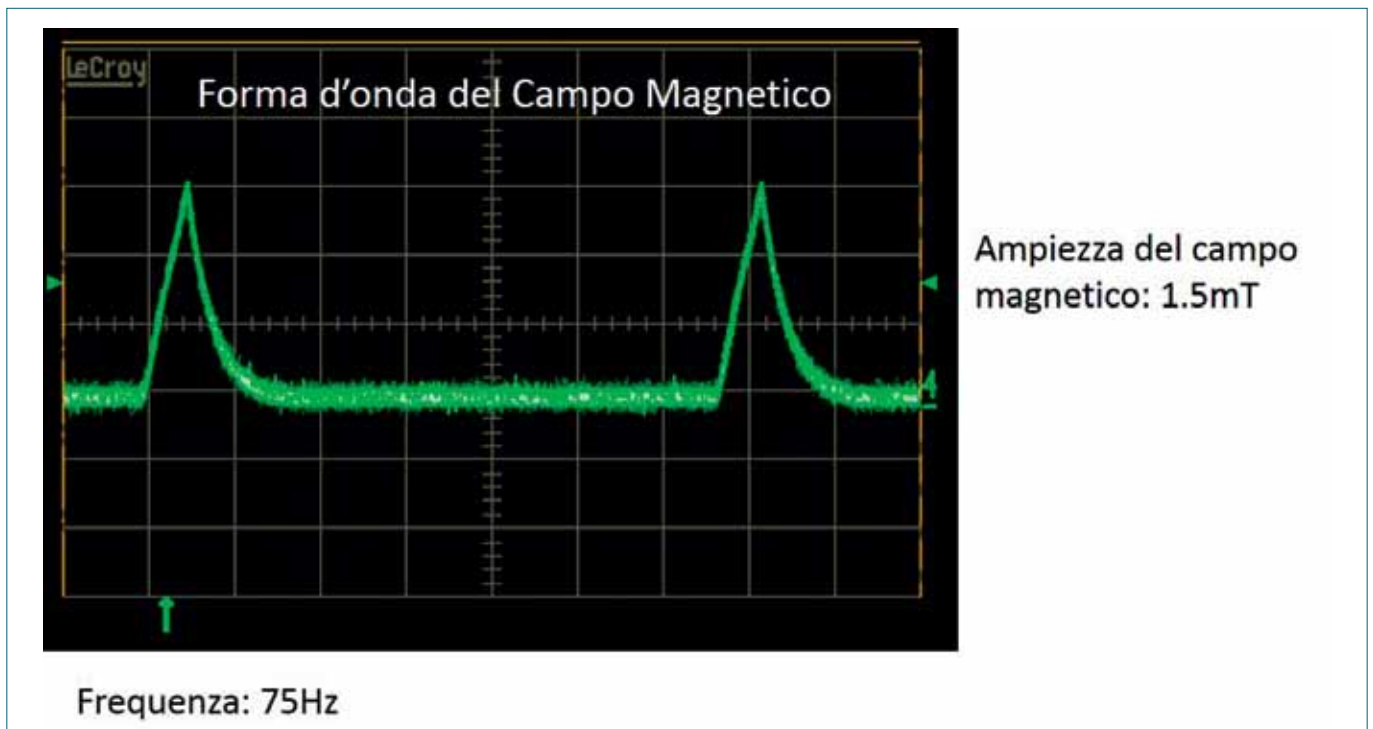


Figura 1. Forma d'onda del campo magnetico e specifici parametri fisici impiegati: frequenza e ampiezza del segnale.

alle sue caratteristiche fisiche: frequenza, durata, energia. Uno stimolo fisico, su diversi target biologici, potrà produrre diversi effetti.

- individuazione di effetti dose-risposta, che mediando dalla farmacologia chiameremo *fisico-dinamica*
- per un utile impiego in clinica il segnale deve mantenere le caratteristiche individuate come efficaci nella sede di patologia: **focalizzazione**.

Nell'ambito della biofisica clinica, la biofisica ortopedica è certamente l'area medico-chirurgica in cui queste idee si sono sviluppate, sono maturate e hanno trovato impiego nella pratica clinica quotidiana.

Biofisica articolare

L'incidenza di lesioni cartilaginee è presente mediamente nel 65% dei pazienti sottoposti ad un'artroscopia di ginocchio. Per il tessuto cartilagineo le moderne metodiche di trattamento mirano a perfezionare le tecniche di riparazione e rigenerazione tissutale, promuovendo una forte attività anabolica del tessuto. Trattamenti chirurgici mini invasivi, come l'artroscopia, provocano una reazione infiammatoria, di entità variabile, ma difficilmente controllabile nel tempo e che può alterare l'omeostasi cellulare.

La condroprotezione indica l'insieme di quei trattamenti farmacologici, fisici, chirurgici, soli o combinati, che consentono di preservare l'integrità cartilaginea o che mirano a limitarne il danno dovuto a processi degenerativi, patologici e traumatici, ed a reazioni infiammatorie. Per impedire l'effetto nocivo dell'infiammazione sulla cartilagine, sono stati svolti studi che identificano le nuove molecole o le tecniche in grado di controllare tali processi dannosi (Fig. 2).

Azione adenosino agonista dei CEMP: terapia nella condroprotezione

Fisiologicamente l'infiammazione è controllata tramite il coinvolgimento dei recettori dell'adenosina, in particolare l'A2A e A3^{1,3}. Tra le metodiche di condroprotezione un

ruolo fondamentale riveste la stimolazione biofisica mediante CEMP, come l'I-ONE terapia, che si è dimostrata in grado di:

- a) incrementare l'attività anabolica dei condrociti e degli espanti cartilaginei⁴;
- b) prevenire gli effetti catabolici dell'infiammazione associata all'osteoartrosi, al trauma chirurgico o alla lesione cartilaginea stessa, grazie all'attività agonista per il recettore adenosinico A2A^{1,5,6};
- c) preservare il fenotipo condrocitario di MSCs in presenza di processi infiammatori e, conseguentemente, di evitare la formazione di tessuto fibrocartilagineo⁶.

In vitro, sono stati osservati risultati su diversi modelli cellulari. In uno studio con neutrofili umani, la stimolazione biofisica media un forte effetto adenosina-agonista specifico per i recettori di A2A e A3, supportando un significativo effetto anti-infiammatorio dell'I-ONE terapia^{1,3}. Inoltre, l'esposizione di sinoviociti, coltivati in presenza di molecole ad attività pro-infiammatoria (TNF- α o liposaccaride (LPS)), determina: *i*) una diminuzione del rilascio della PGE2, molecola coinvolta nel processo infiammatorio e importante mediatore del dolore; *ii*) una diminuzione dell'espressione dell'mRNA, della cicloossigenasi-2 (COX-2), enzima chiave nella produzione della PGE2⁵.

Queste osservazioni indicano che lo stimolo fisico può essere utilmente impiegato per controllare i processi infiammatori, proteggere la cartilagine articolare e, in ultima analisi, per ostacolare l'apoptosi cellulare.

Ex vivo, ricerche condotte con I-ONE terapia mostrano che impedisce la progressione della degenerazione della matrice cartilaginea, indotta dalle citochine pro-infiammatorie, come IL-1 β , e favorisce le attività anaboliche condrocitarie, determinando un aumento della sintesi di proteoglicani⁴. Recentemente, si è dimostrato come I-ONE terapia eserciti una forte azione anabolica, in combinazione con il fattore di crescita IGF-1, anche su espanti di cartilagine umana, prelevata da pazienti con osteartrosi al ginocchio di grado I e III, secondo la classificazione ICRS. La terapia riveste un importante ruolo nella prevenzione

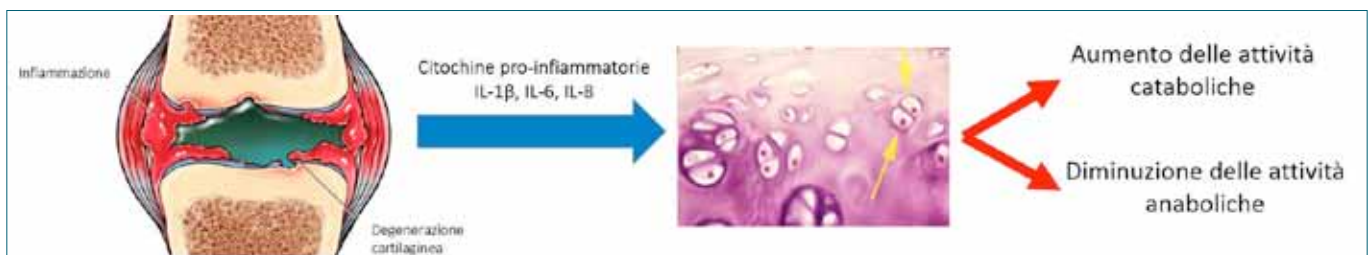


Figura 2. Effetto nocivo del processo infiammatorio sulla cartilagine articolare.

dell'osteoartrosi iniziale, esercitando un forte effetto anti-infiammatorio e condroprotettivo.

In vivo, studi condotti su modelli animali di piccola e grossa taglia mostrano che I-ONE terapia:

1. previene lo sviluppo della osteoartrosi del ginocchio, in cavie del ceppo Dunkin Hartley ⁷, limita i fenomeni di fissurazione della cartilagine articolare, preserva lo spessore cartilagineo e previene i fenomeni di sclerosi a carico dell'osso subcondrale;
2. favorisce l'integrazione di innesti osteocondrali autologhi, nel ginocchio di pecore adulte ⁸. Si è osservata una completa osteointegrazione e una integrazione cartilaginea migliore negli animali trattati rispetto ai controlli. A 6 mesi dal trapianto, liquido sinoviale negli animali di controllo conteneva livelli più elevati di citochine pro-infiammatorie, IL-1 β e TNF- α , rispetto ai trattati, nei quali invece si è osservata una maggior concentrazione di TGF- β .

Queste osservazioni giustificano l'effetto condroprotettivo, riparativo e anti-infiammatorio del trattamento con I-ONE terapia.

Il ruolo della stimolazione biofisica (I-ONE terapia) nella pratica 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 le strutture articolari, ad es. menisco, legamenti, membrana sinoviale, fino all'osso subcondrale. Queste problematiche ad oggi sono state risolte con I-ONE terapia come ben dimostrato dal gruppo di studio CRES (Cartilage Repair and Electromagnetic Stimulation) ⁹.

L'attivazione del recettore coinvolto nel processo infiammatorio, l'inibizione dell'effetto delle citochine cataboliche, la diminuzione del rilascio di molecole pro-apototiche e la forte azione anabolica con i fattori di crescita evidenziano che I-ONE terapia può essere utilmente impiegata nel:

1. trattamento post-chirurgico 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 cartilagine o del tessuto ingegnerizzato, attraverso un efficace effetto di condroprotezione;
2. trattamento post-protetico per inibire i processi infiammatori che coinvolgono i tessuti periarticolari ed evitare la cronicizzazione del dolore e della limitazione funzionale;
3. trattamento conservativo per limitare l'evolversi di un

processo degenerativo, quale l'osteoartrosi, che avviene con l'invecchiamento e che viene accelerato da episodi infiammatori e/o traumatici.

Stimolazione biofisica nel trattamento post-chirurgico

Le esperienze cliniche dello studio CRES hanno visto coinvolti un totale di 213 pazienti, tutti reclutati per patologia dell'articolazione del ginocchio, in protocolli clinici randomizzati (Livello di Evidenza I). Le patologie includevano: lesioni cartilaginee trattate con microfratture, con trapianto di condrociti autologhi, ricostruzione del legamento crociato anteriore, il più delle volte associato a meniscectomia.

L'analisi statistica dimostra che la percentuale di pazienti che ricorre all'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) è significativamente minore fra i pazienti trattati con I-ONE terapia rispetto al controllo ($p < 0,05$), e che i tempi di recupero della funzionalità del ginocchio sono significativamente ridotti nel breve periodo e vengono mantenuti anche a distanza dall'intervento. Benazzo et al. hanno dimostrato come a 2 anni dalla ricostruzione del legamento crociato anteriore si osserva un completo recupero funzionale nell'86% dei pazienti del gruppo attivo rispetto al 75% dei pazienti del gruppo placebo ¹⁰ (Fig. 3). Zorzi et al., a 3 anni dall'intervento per microfratture, riporta un 87,5% di pazienti nel gruppo placebo incapace di tornare alle piene attività sportive, contro un 37,5% nel gruppo attivo ($p < 0,05$) ¹¹. Risultati analoghi sono stati

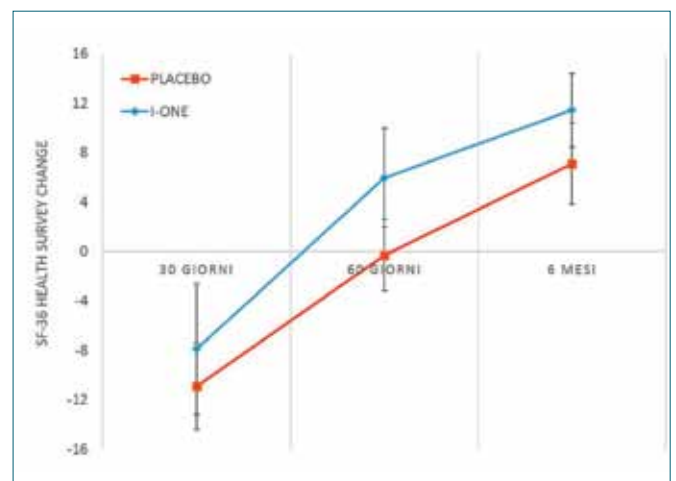


Figura 3. Variazioni medie dell'SF-36 Health Survey rispetto al baseline, nel gruppo attivo (I-ONE) e nel gruppo placebo ($p < 0,05$), in pazienti sottoposti a ricostruzione del legamento crociato anteriore in associazione all'intervento di meniscectomia.

riscontrati a 5 anni di follow-up in un gruppo di pazienti sottoposti a microfratture e trattati con I-ONE terapia ¹². Questi studi mettono in evidenza come un trattamento precoce dell'articolazione nell'immediato post operatorio consenta di ottenere un miglior recupero funzionale, ossia una piena ripresa delle attività sportive, e di mantenerlo anche nel lungo periodo.

Stimolazione biofisica nel trattamento post-protetico

Il successo dell'intervento protesico al ginocchio (TKA) è legato a fattori chirurgici (tipologia protesi, disegno della protesi, materiale della protesi, mano chirurgica) e a fattori di carattere "biologico" (infiammazione, dolore, edema, impigment). Importanti limitazioni funzionali possono residuare da una eccessiva reazione che coinvolge i tessuti peri articolari, è stata osservata una relazione inversa tra la quantità di citochina pro-infiammatoria IL-6 in articolazione e il recupero funzionale del paziente.

Presso l'università di Bari si è valutato se l'outcome clinico dopo TKA potesse essere migliorato dal trattamento biofisico ¹³. I risultati dello studio randomizzato mostrano che tra i pazienti trattati vi è stata una immediata e significativa risoluzione del dolore già a un mese dall'intervento di TKA, mantenuta a tutti i follow-up successivi, con differenze significative rispetto al gruppo di controllo (Fig. 4). Inoltre, a 3 anni dall'intervento chirurgico, nei pazienti trattati il risultato clinico, dolore e funzionalità, si mantenevano migliori nel gruppo di pazienti trattati con I-ONE terapia. Analoghi risultati sono stati riportati in uno studio randomizzato condotto alla clinica di Città di Parma ¹⁴.

Queste esperienze cliniche dimostrano come il risultato clinico e in definitiva la qualità di vita del paziente, nel breve

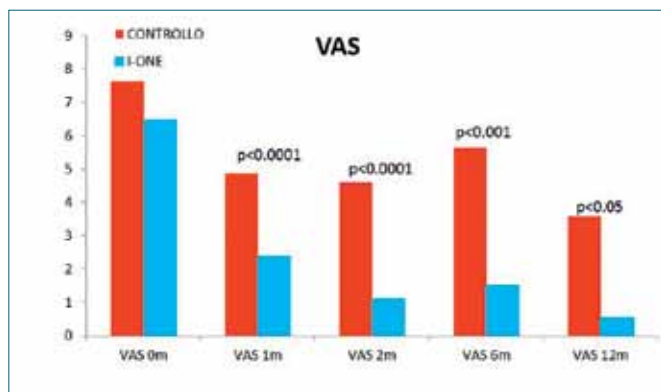


Figura 4. Risoluzione del dolore ai diversi follow-up nel gruppo stimolato con I-ONE terapia rispetto al controllo in pazienti sottoposti a protesi totali di ginocchio.

e nel lungo periodo, possano essere migliorati con l'adozione di una terapia per il controllo locale dei processi infiammatori a carico dell'ambiente articolare, consentendo di ridurre i tempi e ampiezza dell'infiammazione innescata dall'intervento chirurgico. L'I-ONE terapia si integra positivamente nel protocollo riabilitativo post-chirurgico.

La terapia biofisica e l'ingegneria tissutale

I risultati dello studio CRES forniscono un solido supporto razionale per l'impiego dell'IONE terapia nell'ambito della medicina rigenerativa e ingegneria tissutale per il trattamento di lesioni cartilaginee ^{6,15}. La scarsa capacità ripartiva della cartilagine articolare ha portato allo studio di valide metodiche di trattamento cartilagineo, fondate sull'impiego di tessuto ingegnerizzato, ad es. scaffolds con matrici collageniche tridimensionali nelle quali le cellule possono proliferare e costruire una matrice extracellulare. Tuttavia, la presenza di citochine infiammatorie, nell'ambiente articolare in cui è posto il tessuto ingegnerizzato, può influenzare negativamente l'attività biologica della cellula staminale o condrocitaria, impedendole l'acquisizione o il mantenimento del fenotipo condrocitario. Questo processo può portare ad una limitazione delle proprietà funzionali e meccaniche del tessuto, legate ad un corretto processo di differenziamento. Risulta quindi fondamentale intervenire nell'immediato post operatorio con un trattamento locale, che sia in grado di controllare la reazione infiammatoria in modo rapido ed efficace.

Conclusioni

Questo overview mostra chiaramente come gli studi condotti in questi anni hanno fatto della biofisica ortopedica e traumatologica un patrimonio culturale significativo, che si fonda su solide basi scientifiche, frutto di una formidabile attività di ricerca svolta dalla comunità ortopedica, che ha saputo affrontare quesiti scientifici rilevanti e fortemente interdisciplinari. Il lavoro svolto sulla cartilagine articolare, ha dimostrato che i positivi effetti clinici dipendono dalla specificità del segnale impiegato, un aspetto troppo spesso sottovalutato che può esporre i pazienti a trattamenti inefficaci.

Le evidenze sperimentali e cliniche, del gruppo di studio CRES, indicano che I-ONE terapia è in grado di inibire la risposta infiammatoria in modo rapido ed efficace, di prevenire e/o rallentare i fenomeni degenerativi, che si accompagnano ad interventi chirurgici. Nella pratica clinica, possiamo posizionare I-ONE terapia anche nell'ambito della prevenzione della degenerazione cartilaginea, come

trattamento conservativo dell'osteoartrosi iniziale. La degenerazione della cartilagine è un processo irreversibile, pertanto è essenziale intervenire precocemente, con un trattamento condroprotettivo efficace, che sia in grado di mantenere una cartilagine integra e funzionale anche nel lungo periodo. La scelta del trattamento si deve fondare sempre su una corretta diagnosi e una precisa indicazione al trattamento biofisico, quale premessa fondamentale per un buon risultato clinico.

Il campo elettromagnetico pulsato viene generato da un solenoide, opportunamente studiato per abbracciare anatomicamente l'articolazione, e permettere la contemporanea esposizione di tutte le strutture articolari: l'intera estensione ed il completo spessore della cartilagine, l'osso subcondrale e la membrana sinoviale.

La terapia biofisica possiede, rispetto ai trattamenti farmacologici, l'indubbio vantaggio di poter essere somministrata localmente con relativa facilità e quindi raggiungere in sede di patologia la massima "concentrazione" e quindi efficacia terapeutica, in assenza di effetti collaterali negativi generali. La terapia biofisica sembra poter essere indicata per trattamenti prolungati in presenza di fenomeni degenerativi cronici, mentre non sembra verosimile poter trattare malattie sistemiche.

La terapia biofisica è limitata a trattamenti locali, i dosaggi efficaci possono essere facilmente raggiunti mediante una opportuna focalizzazione dei segnali, il segnale non viene modificato dai tessuti circostanti e diversamente dai farmaci non è modificato e metabolizzato dall'organismo. L'attività degli stimoli fisici è riconducibile a quella di un modulatore endogeno, in cui gli effetti rimangono costanti nel tempo, diversamente da un farmaco la cui efficacia, basata su reazioni stechiometriche, diminuisce nel tempo al diminuire della sua concentrazione.

La capacità di riconoscere e definire un'area di terapia avanzata come la biofisica clinica segna un momento fondamentale e necessario di sintesi per la creazione di un ambito scientifico comune in cui i ricercatori di diverse aree mediche possono riconoscersi e incontrarsi.

Alla comunità ortopedica va certamente riconosciuto il merito di avere per prima identificato il valore e l'importanza per i pazienti della biofisica clinica.

Bibliografia

- 1 Varani K, Gessi S, Merighi S, et al. *Effect of low frequency electromagnetic fields on A2A adenosine receptors in human neutrophils*. Br J Pharmacol 2002;136:57-66.
- 2 De Mattei M, Fini M, Setti S, et al. *Proteoglycan synthesis in bovine articular cartilage explants exposed to different low-frequency low-energy pulsed electromagnetic fields*. Osteoarthritis Cartilage 2007;15:163-8.
- 3 Varani K, Gessi S, Merighi S, et al. *Alteration of A(3) adenosine receptors in human neutrophils and low frequency electromagnetic fields*. Biochem Pharmacol 2003;66:1897-906.
- 4 De Mattei M, Pasello M, Pellati A, et al. *Effects of electromagnetic fields on proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage explants*. Connective Tissue Research 2003;44:154-9.
- 5 De Mattei M, Varani K, Masieri FF, et al. *Adenosine analogs and electromagnetic fields inhibit prostaglandin E(2) release in bovine synovial fibroblasts*. Osteoarthritis Cartilage 2009;17:252-62.
- 6 Ongaro A, Pellati A, Setti S, et al. *Electromagnetic fields counteract IL-1 β activity during chondrogenesis of bovine mesenchymal stem cells*. J Tissue Eng Regen Med 2015;9:E229-38.
- 7 Fini M, Torricelli P, Giavaresi G, et al. *Effect of pulsed electromagnetic field stimulation on knee cartilage, subchondral and epiphyseal trabecular bone of aged Dunkin Hartley guinea pigs*. Biomed Pharmacother 2008;62:709-15.
- 8 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.
- 9 Massari L, Benazzo F, De Mattei M, et al. *Effects of electrical physical stimuli on articular cartilage*. J Bone Joint Surg Am 2007;89:152-61.
- 10 Benazzo F, Zanon G, Pederzini L, et al. *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;16:595-601.
- 11 Zorzi C, Dall'oca C, Cadossi R, et al. *Effects of pulsed electromagnetic fields on patients' recovery after arthroscopic surgery: prospective, randomized and double-blind study*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;15:830-4.
- 12 Osti L, Del Buono A, Maffulli N. *Application of pulsed electromagnetic fields after microfractures to the knee: a mid-term study*. Int Orthop 2015;39:1289-94.
- 13 Moretti B, Notarnicola A, Moretti L, et al. *I-ONE therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective, randomized and controlled study*. BMC Musculoskelet Disord 2012;13:88.
- 14 Adravanti P, Nicoletti S, Setti S, et al. *Effect of pulsed electromagnetic field therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a randomised controlled trial*. Int Orthop 2014;38:397-403.
- 15 Cadossi M, Buda RE, Ramponi L, et al. *Bone marrow-derived cells and biophysical stimulation for talar osteochondral lesions: a randomized controlled study*. Foot Ankle Int 2014;35:981-7.