

# STIMOLAZIONE ELETTRICA DELL'OSTEOGENESI: EFFICACIA E TECNOLOGIE A CONFRONTO

## Electrical stimulation of osteogenesis: efficacy and technologies compared

L. MASSARI<sup>1</sup>, F. BENAZZO<sup>2</sup>, B. MORETTI<sup>3</sup>,  
D. DALLARI<sup>4</sup>, D. PERUGIA<sup>5</sup>,  
E. MEANI<sup>6</sup>, R. CADOSSÌ<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapie Avanzate, Sezione di Clinica Ortopedica e Traumatologica, Ospedale "S. Anna", Università di Ferrara; <sup>2</sup> Sezione di Clinica Ortopedica e Traumatologica, Fondazione IRCCS Policlinico "S. Matteo", Università di Pavia; <sup>3</sup> UO di Ortopedia e Traumatologia, Dipartimento di Metodologia Clinica e Tecnologie Medico-Chirurgiche, Policlinico-Università di Bari; <sup>4</sup> VII Divisione di Ortopedia e Traumatologia, Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna; <sup>5</sup> Clinica Ortopedica e Traumatologica, Il Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Roma "Sapienza"; <sup>6</sup> Unità Operativa Complessa per la Chirurgia delle Infezioni Ortopediche e Traumatologiche - C.O.S. - Istituto Ortopedico "Gaetano Pini", Milano; <sup>7</sup> IGEA - Biofisica Clinica - Carpi, Modena

### Indirizzo per la corrispondenza:

Leo Massari  
Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapie Avanzate,  
Sezione di Clinica Ortopedica e Traumatologica,  
Ospedale "S. Anna", Università di Ferrara  
corso della Giovecca 203, 44100 Ferrara  
Tel. +39 0532 237110 - Fax +39 0532 209250  
E-mail: leo.massari@unife.it

Ricevuto il 15 luglio 2011

Accettato il 22 agosto 2011

order that the physician may give informed advice to patients and protect them against non-clinically validated apparatus.

**Methods.** The PubMed database was used to survey clinical articles in English regarding PEMFs for bone repair. The characterization of commercially available equipment was carried out on the basis of data reported in a study by the Institute of Biomedical Engineering CNR.

**Results.** The survey shows that only three signals are supported by validated documentation. The commercialized devices tested correspond to the parameters stated by the maker, but only one reports a signal supported by documented evidence. Three out of four devices are operator-dependent.

### Riassunto

**Obiettivi.** La biofisica ortopedica traumatologica studia i meccanismi delle energie fisiche non-ionizzanti utilizzate a scopo terapeutico. Tuttavia, sono commercializzati dispositivi che utilizzano stimoli fisici con numerose e poco attendibili indicazioni cliniche. È stata quindi condotta una revisione della letteratura internazionale per confrontare segnali di campo elettromagnetico pulsato (CEMP), con dimostrato effetto osteogenetico, con segnali di apparecchiature commercializzate, affinché il medico possa consigliare in modo informato il paziente e proteggerlo da apparecchiature prive di validazione clinica.

**Metodi.** Tramite il database PubMed sono stati revisionati articoli clinici di lingua inglese riguardanti CEMP per l'osteogenesi riparativa. La caratterizzazione delle apparecchiature disponibili in commercio è stata svolta analizzando i valori del campo magnetico erogato, riportati in uno studio dell'Istituto di Ingegneria Biomedica del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

**Risultati.** Dal review della letteratura emerge che solamente tre segnali sono supportati da validata documentazione. Le apparecchiature commerciali testate erogano parametri rapportabili a quelli dichiarati dal costruttore, ma solamente una riporta un segnale supportato da documentata evidenza scientifica. Tre apparecchiature su quattro sono operatore dipendente.

**Conclusioni.** In attesa di una normativa che tuteli il paziente dall'utilizzo di apparecchiature inefficaci, il medico è l'unico in grado, sulla base della letteratura, di consigliare in modo informato il paziente e proteggerlo dall'uso di apparecchiature prive di supporto scientifico e validazione clinica.

**Parole chiave:** stimolazione osteogenesi, stimolazione elettrica, evidenze cliniche, biofisica ortopedica, magnetoterapia

### Abstract

**Objectives.** Traumatologic orthopaedic biophysics studies the mechanisms of non-ionizing physical forces for purposes of therapy. However, the market features devices employing physical stimuli with several clinical indications of doubtful reliability. The international literature was surveyed to compare pulsed electromagnetic field (PEMF) signals, of proven efficacy, and marketed devices, in

**Conclusions.** Pending regulation to protect patients against use of ineffective devices, the physician is the sole figure, based on the literature, able to provide informed advice and protect the patient against employment of devices devoid of scientific support and clinical validation.

**Key words:** bone growth stimulation, electrical stimulation, clinical evidence, orthopaedic biophysics, magnetotherapy

## INTRODUZIONE

L'impiego in ambito clinico di stimoli fisici, siano essi elettrici, magnetici o meccanici, è pratica alquanto consolidata. Le patologie degenerative dell'apparato muscoloscheletrico sembrano trarre vantaggio dal trattamento con suddetti stimoli fisici che, il più delle volte, venivano utilizzati per l'effetto termico di riscaldamento, che erano in grado di indurre nel tessuto bersaglio. L'effetto terapeutico era quindi ricondotto alla quantità di energia immessa nel sistema biologico. Più recentemente, a partire dal 1970, diversi studi sperimentali hanno evidenziato come gli effetti biologici fossero riscontrabili anche in assenza di effetti termici e riconducibili ai valori delle caratteristiche fisiche (frequenza, ampiezza e forma d'onda) dello stimolo applicato. Queste osservazioni hanno posto le basi necessarie per lo sviluppo della "biofisica ortopedica traumatologica", che studia i meccanismi attraverso cui le energie fisiche non ionizzanti esercitano un effetto terapeutico, evidenziando come l'attività biologica sia correlata alle caratteristiche fisiche del segnale impiegato.

Le metodiche di stimolazione biofisica possono essere di tipo induttivo (campo elettromagnetico pulsato, CEMP), di tipo capacitivo (campo elettrico ad accoppiamento capacitivo) o di tipo meccanico (ultrasuoni pulsati a bassa intensità). La metodica più ampiamente conosciuta e utilizzata a livello internazionale è quella induttiva e, considerata la spiccata sensibilità del tessuto osseo alle caratteristiche fisiche specifiche del segnale elettromagnetico, la ricerca sperimentale e le esperienze cliniche sono particolarmente numerose nel settore ortopedico e traumatologico. Qui di seguito alcune esperienze esemplificative.

*In vitro*, Chang et al. fornirono l'evidenza sperimentale che diverse intensità di CEMP regolano diversamente l'osteoclastogenesi, il riassorbimento osseo, l'osteoprotegerina (OPG), il receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANKL) e la concentrazione del fattore stimolante colonie di macrofagi (M-CSF) <sup>1</sup>. Sakai et al. provarono gli effetti di tre diverse forme d'onda di segnale del CEMP sulla sintesi di matrice extracellulare di una linea pre-osteoblastica di topo <sup>2</sup>. Borsje et al. dimostrarono effetti diversi dei CEMP sull'espressione OPG e RANKL in colture di osteoblasti umani se valutati a diverse ore di esposizione <sup>3</sup>.

*In vivo*, Pienkowski et al., in un modello sperimentale di coniglio, dimostrarono che l'intensità e una porzione dello stretto impulso di una forma asimmetrica del CEMP sono le componenti principali del segnale per ottenere un'attività osteogenetica <sup>4</sup>. Un successivo lavoro dimostrò che

la consolidazione di una frattura sperimentale di ratto è favorita da una specifica combinazione di parametri fisici del segnale, mentre può essere ostacolata se non addirittura inibita con una combinazione diversa di grandezze fisiche <sup>5</sup>. Più recentemente, su un modello di osteotomia tibiale di coniglio, Fredericks et al. confermarono l'idea che un'ora di stimolazione è più efficace che solamente mezz'ora <sup>6</sup>. A supporto di ciò, Inoue et al. insistettero sull'importanza dell'esistenza di un effetto dose-risposta, in termini di tempo di esposizione al CEMP, per ottenere una significativa formazione e maturazione di callo osseo nel processo osteogenetico <sup>7</sup>.

Questi effetti dipendenti dalla tipologia e dalla dose somministrata risultano fondamentali per il successo del trattamento in clinica. Faldini et al., in uno studio italiano, prospettico, randomizzato e in doppio cieco, su pazienti con frattura di collo di femore trattati con CEMP, ha dimostrato come la compliance al trattamento (un minimo di 6 ore giornaliere) fosse indispensabile per il successo della terapia, in termini di maggiore percentuale di consolidazione rispetto al placebo, minor dolore e minor frequenza di insorgenza di necrosi <sup>8</sup>.

Come il tessuto osseo, anche quello cartilagineo è risultato essere molto sensibile al CEMP ed è stato dimostrato come specifiche grandezze fisiche del segnale siano in grado di modificare in modo significativo il metabolismo cartilagineo. De Mattei et al., in uno studio dose-risposta su espianti di cartilagine articolare bovina, ha dimostrato che la frequenza del segnale non influisce significativamente sul risultato, mentre sono significativi il tempo di esposizione (almeno 4 ore) e l'ampiezza dell'impulso (1,5 mT), che perde in efficacia oltre questo valore <sup>9</sup>.

Queste osservazioni ci fanno comprendere come, analogamente a quanto avviene per la terapia farmacologica, dove l'efficacia terapeutica dipende dalla struttura chimica del farmaco, anche nel caso degli stimoli fisici l'efficacia terapeutica dipende dalla specificità, ossia dai parametri che caratterizzano il segnale e dal dosaggio di trattamento giornaliero. Inoltre, è necessario che l'efficacia del segnale sia mantenuta, per tutto il periodo della terapia, nella sede di trattamento: focalizzazione. Specificità e focalizzazione sono caratteristiche fondamentali e imprescindibili ai fini terapeutici.

La stimolazione elettrica dell'osteogenesi riparativa appartiene al bagaglio ortopedico da ben oltre 30 anni, quando nel 1977 la Food and Drug Administration (FDA) approvò il dispositivo BI-Osteogen (E.B.I. Inc.), un generatore di CEMP

a bassa frequenza per il trattamento di mancate consolidazioni ossee. Da allora, numerosi dispositivi generatori di CEMP sono stati proposti e resi disponibili all'ortopedico. Negli USA l'immissione sul mercato di dispositivi medici da utilizzare a fini sanitari è secondaria all'approvazione da parte della FDA, in particolare del Center for Devices and Radiological Health, che ne valuta sicurezza ed efficacia. In Europa, per l'immissione in commercio di dispositivi medici e per il loro impiego, è sempre stata richiesta solamente la certificazione CE, una procedura che garantisce la sicurezza elettrica del dispositivo e la sua circolazione all'interno dell'Unione Europea, senza verificarne la sua efficacia. Solo dallo scorso anno viene richiesto al produttore di fornire un'evidenza scientifica di efficacia clinica, che può però limitarsi a riferimenti bibliografici. Le tre principali direttive europee sui dispositivi medici si prefiggono come obiettivi: i) la sicurezza del prodotto, intesa come la minimizzazione dei rischi connessi all'utilizzo dello stesso e comparati al suo possibile beneficio; ii) l'idoneità rispetto alle indicazioni d'uso; iii) l'affidabilità delle prestazioni. Nell'applicazione delle Good Clinical Practice per i Dispositivi Medici ogni stato membro dovrebbe adottare nella propria legislazione nazionale queste Direttive Europee, che non sono leggi a meno che non diventino Norme Nazionali. La responsabilità dell'applicazione delle Direttive Europee dovrebbe essere del fabbricante del prodotto e il controllo dell'applicazione di quanto le direttive impongono al fabbricante è un dovere del Ministero della Salute.

Tuttavia, attualmente sono disponibili sul mercato numerosi dispositivi che utilizzano stimoli fisici con indicazioni proposte spesso fin troppo numerose e in verità alcune poco credibili: possono spaziare dalla cellulite, al prurito, alla depressione fino alle pseudoartrosi. Si tratta di quelle apparecchiature, che vengono comunemente chiamate magnetoterapie, dispositivi privi di documentazione scientifica, la cui credibilità si basa semplicemente sull'aneddotica. In questa situazione per il medico è certamente difficile valutare le caratteristiche e dunque l'efficacia dei segnali erogati, con il rischio che il paziente utilizzi apparecchiature inefficaci se non dannose. Tuttavia il medico è l'unico in grado, sulla base della letteratura, di consigliare in modo informato il paziente, e proteggerlo dall'uso di apparecchiature prive di qualunque supporto scientifico e validazione clinica. Limitandoci all'ambito ortopedico, per la stimolazione dell'osteogenesi, non è sempre facile orientarsi o scegliere fra le diverse tecnologie proposte. In particolare, non può essere richiesta al medico quella competenza ingegneristica che consente di valutare se, e in che misura, le caratteristiche fisiche dei segnali erogati dai dispositivi medici sono riconducibili a segnali di provata efficacia terapeutica, al fine di favorire la consolidazione di una frattura.

Abbiamo eseguito quindi un'accurata ricerca bibliografica per raccogliere informazioni il più esaurienti possibili sulle caratteristiche fisiche dei segnali elettromagnetici

che, utilizzati in studi clinici, dimostrano un effetto osteogenetico. Abbiamo poi cercato di confrontare dati disponibili inerenti l'andamento dei campi magnetici generati da apparecchiature commerciali con i valori descritti in letteratura come efficaci per la promozione dell'osteogenesi. Lo scopo del presente lavoro è di fornire all'ortopedico le informazioni necessarie per poter operare una scelta razionale e informata fra le diverse tecnologie proposte. Il nostro studio si è limitato alla stimolazione biofisica della osteogenesi con CEMP a bassa frequenza.

## MATERIALI E METODI

### Ricerca bibliografica

Nel maggio del 2010 è stata condotta, da due revisori indipendenti, una ricerca sistematica della letteratura ortopedica internazionale utilizzando il database elettronico PubMed U.S. National Library of Medicine and National Institutes of Health. Dal database sono stati selezionati tutti gli articoli scientifici, in lingua inglese, riguardanti studi clinici identificati utilizzando le seguenti parole chiave: *PEMF and bone healing*, *PEMF and nonunion*; *Pulsed Electromagnetic Field and nonunion*; *Pulsed Electromagnetic Field and ununited fractures*; *Electric field and bone healing*; *Electrical stimulation and osteotomies*; *Pulsed electrical stimulation and bone repair*. Dall'analisi sono stati esclusi i review, le meta-analyses, i case report, gli studi privi di abstract e gli studi eseguiti utilizzando metodiche di stimolazione biofisica diverse dai CEMP, ad es. corrente diretta, campi elettrici ad accoppiamento capacitivo, ultrasuoni pulsati a bassa intensità, shock wave. Di ogni studio selezionato, sono stati analizzati e caratterizzati i parametri del segnale di CEMP e la qualità dello studio secondo la classificazione di Wright che li suddivide in 5 Livelli di Evidenza: i) studio di Livello I prospettico, randomizzato e in doppio cieco; ii) studio di Livello II prospettico, randomizzato e con gruppo di controllo; iii) studio di Livello III studio caso-controllo e retrospettivo; iv) studio di Livello IV raccolta casi; v) studio di Livello V opinione dell'esperto<sup>10</sup>.

### Metodo di caratterizzazione di campo magnetico dei dispositivi medici in commercio

La caratterizzazione delle apparecchiature disponibili in commercio è stata svolta analizzando i valori del campo magnetico erogato, sulla base di dati riportati in uno studio dell'Istituto di Ingegneria Biomedica del Consiglio Nazionale delle Ricerche presentato al congresso 2° Trauma Meeting, Milano Marittima, 15-17 ottobre 2009 (Ravazzani P. Pulsed Electromagnetic Fields per rigenerazione ossea: analisi della tecnologia esistente e distribuzione del campo magnetico). I campi magnetici emessi da quattro apparecchiature per la rigenerazione ossea, scelte in modo casuale tra quelle disponibili sul mercato italiano,

sono stati misurati mediante sensori 3D raziometrici ad effetto Hall (A1323, Allegro, sensitività - a 5 V di tensione di alimentazione -  $S = 2,5 \pm 0,125$  mV/G), a distanze variabili dal centro delle bobina di stimolazione. Laddove l'apparecchiatura testata era programmabile dall'utente, sono state analizzate solo alcune fra tutte le possibili configurazioni dei parametri di stimolazione. Per valutare la distribuzione spaziale del campo magnetico, i valori di picco del campo sono stati misurati sia nel punto accessibile più prossimo al centro della bobina di stimolazione che in 9 punti di una griglia (passo = 5 cm) alla distanza di 5 cm dalla bobina stessa. Le tre componenti del vettore campo magnetico, dalle quali si è ricavato il modulo, sono state poi registrate nel tempo per mezzo di un oscilloscopio digitale (Tektronix TDS 3012B  $Z_{in} = 1$  M $\Omega$ , ampiezza banda  $\omega = 20$  MHz). Per cancellare artefatti di misura, i segnali sono stati poi filtrati digitalmente con un filtro passa basso (Filtro FIR di ordine  $N = 30$ , frequenza di taglio  $\omega_n = 500$  Hz). Il contenuto in frequenza dei campi è stato valutato mediante analisi di Fourier. Il duty cycle è stato stimato mediante identificazione a soglia sul segnale di campo magnetico stesso, con conseguente introduzione di un fattore di imprecisione legato alla difficoltà della sua identificazione, non essendo possibile la sua misura diretta sulla corrente nella bobina.

## RISULTATI

### Analisi bibliografica

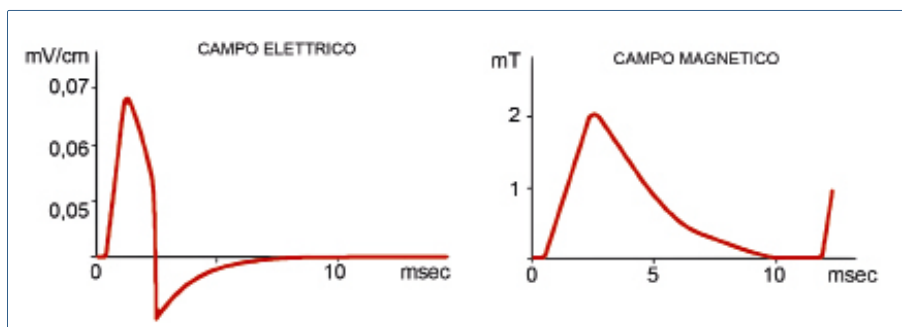
Utilizzando le parole chiave sono stati identificati 399 eleggibili articoli: 58 per *PEMF and bone healing*, 18 per *PEMF and nonunion*, 25 per *Pulsed Electromagnetic Field and nonunion*, 54 per *Pulsed Electromagnetic Field and ununited fractures*, 80 per *Electric field and bone healing*, 124 per *Electrical stimulation and osteotomies* e 40 per *Pulsed electrical stimulation and bone repair*. Di questi 399 studi, applicando i criteri di esclusione, sono stati selezionati 9 articoli per *PEMF and bone healing*, 3 per *PEMF and nonunion*, 7 per *Pulsed Electromagnetic Field and nonunion*, 6 per *Pulsed Electromagnetic Field and ununited fractures*, 10 per

*Electric field and bone healing*, 4 per *Electrical stimulation and osteotomies* e 7 per *Pulsed electrical stimulation and bone repair*. Scartando da quest'ultima selezione quelli ripetuti più volte, sono stati identificati validi 27 articoli, dei quali sono stati analizzati i rispettivi segnali di CEMP e classificati in funzione dell'azienda che produce il dispositivo medico: IGEA S.p.A. - Biofisica Clinica, EBI Medical Systems, Inc., e ORTHOFIX, Inc. I segnali non utilizzati nella pratica clinica, ossia quei segnali con i quali non sono stati sviluppati e commercializzati dispositivi medicali, ma solo strumenti di ricerca e studio per il trattamento dell'osteogenesi, sono stati classificati nella categoria NC (Non Commercializzati). Il segnale IGEA si pre-

**FIGURA 1.**

Forma d'onda segnale IGEA.

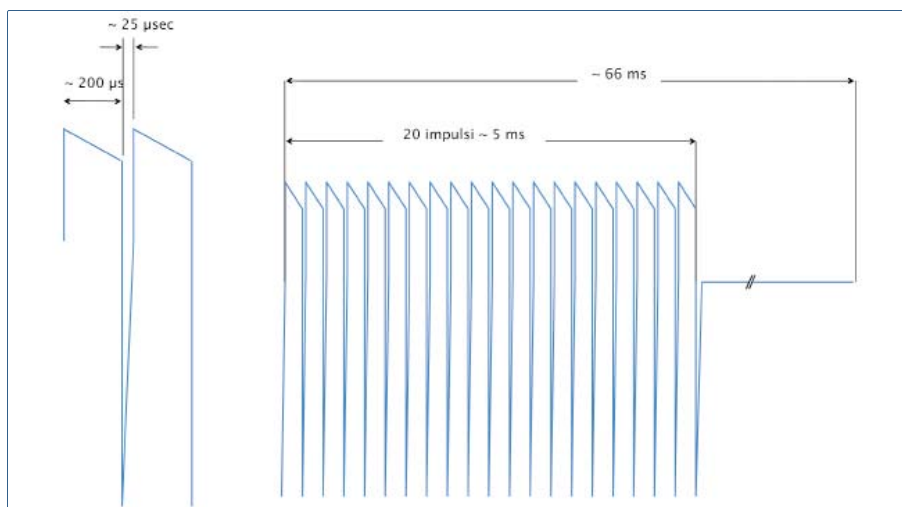
Rappresentazione schematica della forma d'onda del segnale erogato dall'apparecchiatura IGEA S.p.A. - Biofisica Clinica.



**FIGURA 2.**

Forma d'onda segnale EBI.

Rappresentazione schematica della forma d'onda del segnale erogato dall'apparecchiatura EBI Medical Systems, Inc.



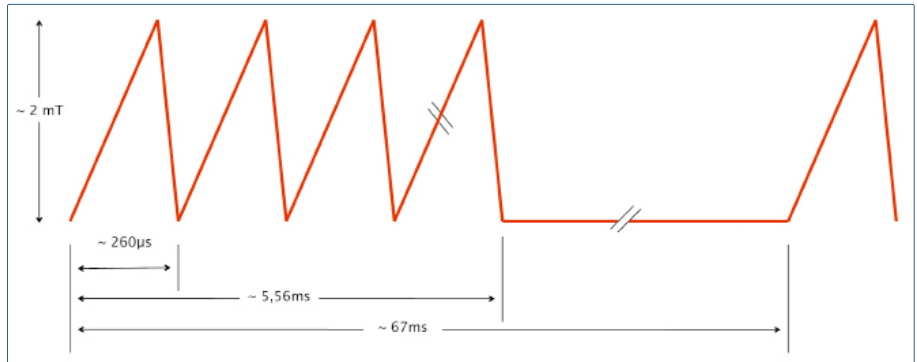
senta di forma trapezoidale, con un picco di intensità di campo elettrico indotto di 0,07 mV/cm, un picco di intensità di campo magnetico di 2 mT, una frequenza di segnale di 75 Hz e un duty cycle del 10% (Fig. 1). Il segnale EBI è costituito da un treno di 20 impulsi di forma trapezoidale, ripetuti nell'arco temporale di 5 ms; il segnale si ripete alla frequenza di 15 Hz. Durante ogni impulso, il picco di campo magnetico raggiunge 1,6 mT decedendo lentamente in 200microsecondi e successivamente si annulla in un tempo di circa 25 microsecondi (Fig. 2). La forma del campo magnetico del segnale ORTHOFIX consiste in un treno di impulsi di forma triangolare, a dente di sega, con una frequenza di impulso di 3,8 kHz, che si sviluppano nell'arco temporale di 5,56 ms; il segnale si ripete alla frequenza di 15 Hz. Il picco di campo magnetico raggiunge approssimativamente i 2 mT (Fig. 3). Nel review della letteratura internazionale, il segnale EBI si è presentato nel 44% degli articoli studiati, quello IGEA nel 19% e il segnale ORTHOFIX nel 7%; in un'elevata percentuale, il 30%, il dispositivo è classificato NC. Inoltre, seguendo la classificazione di Livello di Evidenza secondo Wright, dei 27 articoli analizzati il 22% sono studi di Livello I, il 15% di Livello II, l'11% di Livello III, 52% di Livello IV e nessun studio di Livello V. La classificazione dei lavori in funzione del segnale utilizzato e del livello di evidenza è riportato in Tabella I.

#### Analisi di campo magnetico dei dispositivi medici in commercio

In Figura 4 sono rappresentati esempi di forme d'onda dei campi magnetici generati dalle quattro apparecchiature disponibili sul mercato italiano per l'analisi ingegneristica. Le apparecchiature # 1, # 2 e # 4 sono programmabili dall'utilizzatore, mentre l'apparecchiatura # 3 non permette all'utente le modifiche dei parametri di generazione del campo magnetico. In Tabella II sono riportati i valori misurati delle apparecchiature impostando, laddove consentito, cioè per le apparecchiature # 1, # 2 e # 4, specifici valori dei parametri di stimolazione e confrontati con quelli dichiarati dal costruttore. Le misure sono state eseguite alla minima distanza possibile fra sensore 3D ad effetto Hall e bobina di stimolazione. In particolar modo, le differenze nell'ampiezza del campo magnetico fra misure e dati di targa sono probabilmente imputabili all'impossibilità di posizionare il sensore nel vero centro delle bobine, a causa della presenza degli involucri isolanti

### FIGURA 3.

Forma d'onda segnale ORTHOFIX. Rappresentazione schematica della forma d'onda del segnale erogato dall'apparecchiatura ORTHOFIX, Inc.



### TABELLA I.

Classificazione degli studi analizzati. In tabella sono riportati i Livelli di Evidenza degli studi analizzati suddivisi per le aziende produttrici il dispositivo descritto nello studio.

Autore	IGEA	EBI	ORTHOFIX	NC
Barker AT, 1984 <sup>11</sup>		I		
Bassett CA, 1981 <sup>12</sup>		IV		
Bassett CA, 1982 <sup>13</sup>		IV		
Bassett CA, 1991 <sup>14</sup>		IV		
Borsalino G, 1988 <sup>15</sup>	I			
Capanna R, 1994 <sup>16</sup>	I			
Cebrián JL, 2010 <sup>17</sup>	III			
Colson DJ, 1988 <sup>18</sup>				II
de Haas WG, 1980 <sup>19</sup>				IV
de Haas WG, 1986 <sup>20</sup>				IV
Foley KT, 2007 <sup>21</sup>			II	
Fontanesi G, 1986 <sup>22</sup>	II			
Frykman GK, 1986 <sup>23</sup>		IV		
Garland DE, 1991 <sup>24</sup>			IV	
Gupta AK, 2009 <sup>25</sup>				IV
Heckman JD, 1981 <sup>26</sup>		IV		
Holmes GB, 1994 <sup>27</sup>		IV		
Kort JS, 1982 <sup>28</sup>		IV		
Madroñero A, 1988 <sup>29</sup>				IV
Mammi GI, 1993 <sup>30</sup>	I			
Marcer M, 1984 <sup>31</sup>		IV		
Meskens MW, 1990 <sup>32</sup>		III		
Mooney V, 1990 <sup>33</sup>				I
Saltzman C, 2004 <sup>34</sup>		III		
Simonis RB, 1984 <sup>35</sup>				IV
Simonis RB, 2003 <sup>36</sup>				I
von Satzger G, 1981 <sup>37</sup>		II		

esterni alle bobine stesse; questo è stato riscontrato nelle bobine delle apparecchiature # 1, # 2, # 4. In Figura 5 sono riportati i valori di picco del campo magnetico B [mT] in 9 punti di misura previsti dal protocollo e la scala di grigi evidenzia l'uniformità dell'intensità di campo magnetico distribuito nello spazio per ogni apparecchiatura.

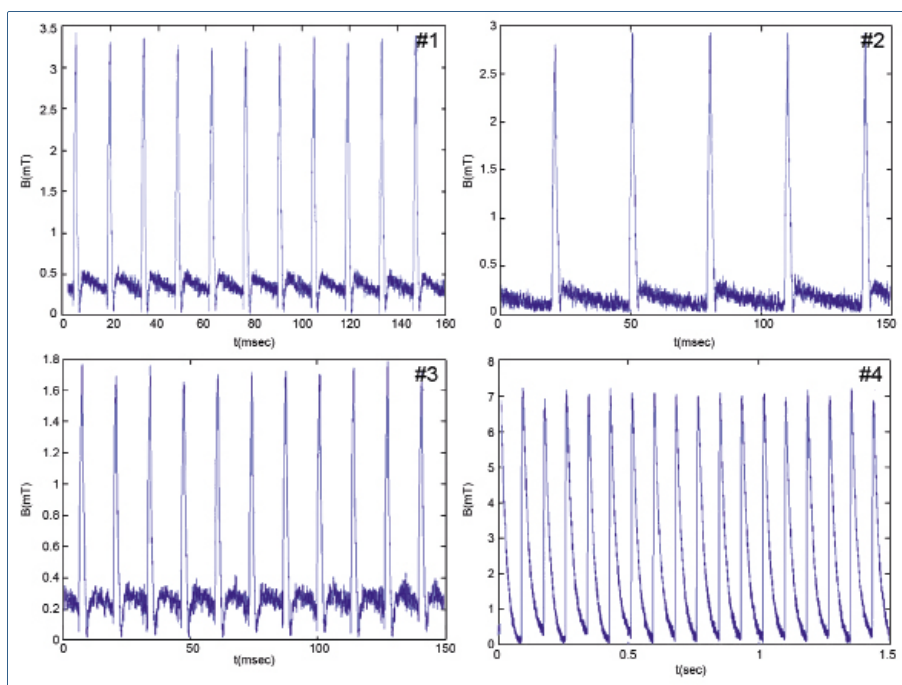
### DISCUSSIONE

In Europa, la regolamentazione per l'immissione sul mercato di dispositivi medici è stata per lungo tempo sottoposta al solo controllo della sicurezza elettrica, senza una reale verifica dell'efficacia terapeutica dichiarata dal costruttore. Solamente nel marzo del 2010 è entrata in vigore una Direttiva Europea 2007/47/CEE del 5 settembre 2007 che modifica la direttiva 93/42/CEE del Consiglio concernente i dispositivi medici e impone la necessità di presentare studi di evidenza clinica prima dell'immissione in commercio di un dispositivo medicale, per validarne l'efficacia.

Questa mancata verifica, da parte delle autorità dei diversi paesi, dei presupposti scientifici e clinici, a supporto dell'impiego dei dispositivi di stimolazione biofisica, ha portato alla proliferazione di tecnologie il cui utilizzo, pur garantendo la sicurezza elettrica del paziente, viene proposto per le più svariate e improbabili indicazioni: insonnia, depressione, psoriasi e via dicendo. Se da un lato la letteratura ci rassicura sulla mancanza di effetti collaterali negativi legati all'esposizione ai campi elettromagnetici, dall'altro non appare trascurabile il danno economico

derivante dall'uso di presidi terapeutici inefficaci e soprattutto la possibilità che nel frattempo la patologia si aggravi. Nella nostra indagine, ci siamo pertanto focalizzati sull'impiego in campo ortopedico e traumatologico dei dispositivi medici disponibili sul mercato, poiché la stimolazione dell'osteogenesi riparativa rappresenta certamente l'indicazione d'uso più frequentemente proposta dal medico. La letteratura disponibile è certamente la più ampia e, soprattutto, l'utilizzo di un generatore di campi elettromagnetici inefficace o non focalizzato permette al quadro clinico e radiografico di deteriorare, aggravando

**FIGURA 4.** Forma d'onda apparecchiature in commercio. Esempi di forma d'onda dei campi magnetici generati dalle quattro apparecchiature.



**TABELLA II.**

**Caratterizzazione dei segnali apparecchiature in commercio.**

Caratteristiche fisiche	Apparecchiatura # 1		Apparecchiatura # 2		Apparecchiatura # 3		Apparecchiatura # 4	
	Dichiarato	Misurato	Dichiarato	Misurato	Dichiarato	Misurato	Dichiarato	Misurato
Tipo di segnale	Burst (2 sec - 72Hz); Pausa (3 sec)		Burst (2 sec - 30Hz); Pausa (2 sec)		Onda quadra (75 Hz)		Onda quadra a media nulla (6Hz)	
Frequenza (Hz)	72	70,3	30	33	75	75	6	6
Duty cycle (%)	40	40/14,2	20	25	10	15	50	48
Ampiezza max di picco (G)	160	110	75	34	20	18	50	36
Solenoid	Circolare ( $\varnothing = 7,5$ cm)		Circolare ( $\varnothing = 8$ cm)		Rettangolare (h = 17 cm, l = 11 cm)		Circolare ( $\varnothing = 11$ cm)	

In Tabella II sono riportati i valori misurati delle apparecchiature in commercio e confrontati con quelli dichiarati dal costruttore.

**FIGURA 5.**  
Mappatura campo magnetico apparecchiature in commercio.

Apparecchiatura # 1			Apparecchiatura # 2			Apparecchiatura # 3			Apparecchiatura # 4		
0,715	1,465	0,647	0,743	1,627	0,571	0,777	1,198	0,804	0,256	0,517	0,283
1,879	3,427	1,392	1,189	2,521	1,059	0,976	1,101	0,887	0,59	0,898	0,532
0,735	1,207	0,673	0,486	0,692	0,428	0,96	1,313	0,837	0,275	0,476	0,323

Valori d'intensità di Campo Magnetico	
0-1 mT	
1-2 mT	
2-3 mT	
3-4 mT	

Valori di picco del campo magnetico [mT] in 9 punti di misura previsti dal protocollo (distanza del punto di misura dal centro stimato della bobina: 5 cm. La scala di grigi mette in risalto l'uniformità dell'intensità di campo magnetico distribuito nello spazio.

I dati sono stati in parte comunicati al congresso: 2° Trauma Meeting, Milano Marittima, 15-17 ottobre 2009 (Ravazzani P. Pulsed Electromagnetic Fields per rigenerazione ossea: analisi della tecnologia esistente e distribuzione del campo magnetico).

il quadro patologico, la cui risoluzione richiederà interventi più complessi e tempi di recupero prolungati. Una recente meta-analisi sull'utilizzo della stimolazione elettromagnetica per la guarigione di fratture di ossa lunghe mette in risalto come, da una ricca letteratura internazionale di 2546 lavori, solamente 11 sono considerati lavori di alto livello<sup>38</sup>. Non è da trascurare che di questi 11, quattro lavori clinici di Livello I sono stati condotti dalla comunità ortopedica italiana.

Effettuare un'analisi completa dei dispositivi medici, fra le cui indicazioni i costruttori includono la stimolazione dell'osteogenesi per fratture recenti, ritardi di consolidazione e pseudoartrosi, era praticamente impossibile, in quanto non esiste un registro ufficiale e la disponibilità dei dispositivi può variare nelle diverse aree del paese. Ci siamo quindi limitati a quegli strumenti che sono più conosciuti e promossi presso gli ortopedici e sono facilmente reperibili in farmacia o presso le sanitarie. La ricerca su PubMed ha consentito di individuare un ampio numero di pubblicazioni con diversi segnali le cui caratteristiche sono state registrate per poi confrontarle con i segnali emessi dai dispositivi esaminati.

Sulla base del confronto tra i dati di letteratura e quelli relativi ai valori del campo magnetico generato dai diversi dispositivi commerciali, abbiamo tratto le seguenti principali conclusioni:

- le caratteristiche del segnale (frequenza e duty-cycle) dichiarate dai costruttori corrispondono a quelle effettivamente erogate dai dispositivi entro ragionevoli limiti di tolleranza;
- il dispositivo # 3 è quello i cui valori di intensità di campo magnetico misurati si discostano di meno da quelli dichiarati;
- le caratteristiche fisiche del segnale del dispositivo # 3 sono le uniche che corrispondono a quanto riportato in letteratura e giustificano il suo impiego per la stimolazione dell'osteogenesi;
- il dispositivo # 3 non consente all'utente di modificare

i parametri del segnale: ampiezza, frequenza, durata degli impulsi;

- tre su quattro dispositivi (# 1, # 2 e # 4) consentono di modificare i parametri di generazione del segnale e quindi le loro caratteristiche, in particolare frequenza, ampiezza e forma d'onda del segnale, sono purtroppo a discrezione dell'utente.

Dalla documentazione tipicamente allegata ai dispositivi, si nota inoltre che non sempre le diverse indicazioni d'uso sono accompagnate da una precisa informazione su quali parametri fisici impostare. I parametri proposti, almeno nel settore ortopedico, non corrispondono quasi mai in modo preciso a quanto in letteratura descritto essere efficace per stimolare l'osteogenesi. Il manuale d'impiego, dei dispositivi operatore-dipendente, rimanda al medico la decisione finale sulla scelta dei parametri, il quale se ne assume la completa responsabilità. Si tratta di una situazione spiacevole, in quanto non viene chiaramente indicata la letteratura a cui fare riferimento e dall'altro lato non è sempre semplice, in un ambiente non ingegneristico, traslare l'informazione della letteratura nei parametri con cui impostare il dispositivo.

## CONCLUSIONI

Lo studio da noi condotto consente di evidenziare come la mancanza di un'adeguata normativa per l'immissione sul mercato dei dispositivi medici, cui peraltro si sta cercando di metter mano, esponga i pazienti al rischio di utilizzare strumenti inefficaci o comunque la cui validità non è stata controllata in studi clinici. È questo un rischio che la comunità ortopedica italiana aveva già messo in evidenza attraverso la stesura degli atti di una Consensus Conference tenutasi in occasione del World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine, Bologna, 11 Giugno 1997 e pubblicata sul *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*<sup>39</sup>. Questa situazione evidentemente non solo penalizza chi ha investito in ricerca, per dimostrare l'efficacia dei dispositivi, ma disincentiva comportamenti virtuosi. Infine, è bene sottolineare che il

maggior danno dall'utilizzo di tecnologie senza alcuna evidenza clinica di efficacia è subito dal paziente. In attesa dell'intervento del legislatore, soltanto il medico, che

ha accesso alle informazioni scientifiche, deve indirizzare il paziente alla scelta della tecnologia più adatta alla patologia che deve trattare.

## Bibliografia

- Chang K, Chang WH, Huang S et al. Pulsed electromagnetic fields stimulation affects osteoclast formation by modulation of osteoprotegerin, RANK ligand and macrophage colony-stimulating factor. *J Orthop Res* 2005;23:1308-14.
- Sakai Y, Patterson TE, Ibiwoye MO, et al. Exposure of mouse preosteoblasts to pulsed electromagnetic fields reduces the amount of mature, type I collagen in the extracellular matrix. *J Orthop Res* 2006;24:242-53.
- Borsje MA, Ren Y, de Haan-Visser HW, et al. Comparison of low-intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic field treatments on OPG and RANKL expression in human osteoblast-like cells. *Angle Orthod* 2010;80:498-503.
- Pienkowski D, Pollack SR, Brighton CT, et al. Comparison of asymmetrical and symmetrical pulse waveforms in electromagnetic stimulation. *J Orthop Res* 1992;10:247-555.
- Midura RJ, Ibiwoye MO, Powell KA, et al. Pulsed electromagnetic field treatments enhance the healing of fibular osteotomies. *J Orthop Res* 2005;23:1035-46.
- Fredericks DC, Nepola JV, Baker JT, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on bone healing in a rabbit tibial osteotomy model. *J Orthop Trauma* 2000;14:93-100.
- Inoue N, Ohnishi I, Chen D, et al. Effect of pulsed electromagnetic fields (PEMF) on late-phase osteotomy gap healing in a canine tibial model. *J Orthop Res* 2002;20:1106-14.
- 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. *Current Orthopaedic Practice* 2010;21:282-7.
- 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.
- Wright JG, Swiontkowski MF, Heckman JD. Introducing levels of evidence to the journal. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:1-3.
- Barker AT, Dixon RA, Sharrard WJ, et al. Pulsed magnetic field therapy for tibial non-union. Interim results of a double-blind trial. *Lancet* 1984;1:994-6.
- Bassett CA, Caulo N, Kort J. Congenital "pseudarthroses" of the tibia: treatment with pulsing electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 1981;154:136-48.
- Bassett CA, Mitchell SN, Gaston SR. Pulsing electromagnetic field treatment in ununited fractures and failed arthrodeses. *JAMA* 1982;5;247:623-8.
- Bassett CA, Schink-Ascani M. Long-term pulsed electromagnetic field (PEMF) results in congenital pseudarthrosis. *Calcif Tissue Int* 1991;49:216-20.
- Borsalino G, Bagnacani M, Bettati E, et al. Electrical stimulation of human femoral intertrochanteric osteotomies. Double-blind study. *Clin Orthop Relat Res* 1988;237:256-63.
- Capanna R, Donati D, Masetti C, et al. Effect of electromagnetic fields on patients undergoing massive bone graft following bone tumor resection. A double blind study. *Clin Orthop Relat Res* 1994;306:213-21.
- Cebrián JL, Gallego P, Francés A, et al. Comparative study of the use of electromagnetic fields in patients with pseudarthrosis of tibia treated by intramedullary nailing. *Int Orthop* 2010;34:437-40.
- Colson DJ, Browett JP, Fiddian NJ, et al. Treatment of delayed- and non-union of fractures using pulsed electromagnetic fields. *J Biomed Eng* 1988;10:301-4.
- 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-B:465-70.
- de Haas WG, Beaupré A, Cameron H, et al. The Canadian experience with pulsed magnetic fields in the treatment of ununited tibial fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1986;208:55-8.
- Foley KT, Mroz TE, Arnold PM, et al. Randomized, prospective, and controlled clinical trial of pulsed electromagnetic field stimulation for cervical fusion. *Spine J* 2008;8:436-42.
- Fontanesi G, Traina GC, Giancetti F, et al. Slow healing fractures: can they be prevented? (Results of electrical stimulation in fibular osteotomies in rats and in diaphyseal fractures of the tibia in humans). *Ital J Orthop Traumatol* 1986;12:371-85.
- Frykman GK, Taleisnik J, Peters G, et al. Treatment of nonunited scaphoid fractures by pulsed electromagnetic field and cast. *J Hand Surg Am* 1986;11:344-9.
- Garland DE, Moses B, Salyer W. Long-term follow-up of fracture nonunions treated with PEMFs. *Contemp Orthop* 1991;22:295-302.
- Gupta AK, Srivastava KP, Avasthi S. Pulsed electromagnetic stimulation in nonunion of tibial diaphyseal fractures. *Indian J Orthop* 2009;43:156-60.
- Heckman JD, Ingram AJ, Loyd RD, et al. Nonunion treatment with pulsed electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 1981;154:58-66.
- Holmes GB. Treatment of delayed unions and nonunions of the proximal fifth metatarsal with pulsed electromagnetic fields. *Foot Ankle Int* 1994;15:552-6.
- Kort JS, Schink MM, Mitchell SN, et al. Congenital pseudarthrosis of the tibia: treatment with pulsing electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 1982;165:124-37.
- Madroñero A, Pitillas I, Manso FJ. Pulsed electromagnetic field treatment failure in radius non-united fracture healing. *J Biomed Eng* 1988;10:463-6.
- Mammi GI, Rocchi R, Cadossi R, et al. The electrical stimulation of tibial osteotomies. Double-blind study. *Clin Orthop Relat Res* 1993;288:246-53.
- Marcer M, Musatti G, Bassett CA. Results of pulsed electromagnetic fields (PEMFs) in ununited fractures after external skeletal fixation. *Clin Orthop Relat Res* 1984;190:260-5.
- Meskens MW, Stuyck JA, Feys H, et al. Treatment of nonunion using pulsed electromagnetic fields: a retrospective follow-up study. *Acta Orthop Belg* 1990;56:483-8.
- Mooney V. A randomized double-blind prospective study of the efficacy of pulsed electromagnetic fields for interbody lumbar fusions. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990;15:708-12.
- Saltzman C, Lightfoot A, Amendola A. PEMF as treatment for delayed healing of foot and ankle arthrodesis. *Foot Ankle Int* 2004;25:771-3.
- Simonis RB, Good C, Cowell TK. The treatment of non-union by pulsed electromagnetic fields combined with a Denham external fixator. *Injury* 1984;15:255-60.
- 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.
- von Satzger G, Herbst E. Surgical and electrical methods in the treatment of congenital and posttraumatic pseudarthrosis of the tibia. *Clin Orthop Relat Res* 1981;161:82-104.
- Mollon B, da Silva V, Busse JW, et al. Electrical stimulation for long-bone fracture-healing: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:2322-30.
- Consensus Conference. Impiego della stimolazione elettrica e magnetica in ortopedia e traumatologia. *Ital J Orthop Traumatol* 1998;24:13-31.

Grants. Il presente lavoro è stato svolto grazie a fondi messi a disposizione da IGEA S.p.A. – Biofisica Clinica.