

Condrotezione con metodiche fisiche

Massimiliano Cossu

UO Medicina Fisica e Riabilitazione, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

Parole chiave. Campi Elettromagnetici Magnetici Pulsanti (CEMP). Pulsed Electromagnetic Field (PEMF). Osteoartrosi. Trasduzione meccanico-elettrica. Terapia a Segnale Pulsante (P.S.T.).

Key words. Pulsed electromagnetic fields (PEMF). Osteoarthritis. Mechanical-electrical transduction. Pulsed Signal Therapy (P.S.T.).

Chondro-protection with physical methods. SUMMARY. Pulsed electromagnetic fields (PEMF) have been observed to produce numerous biological effects and have been used widely to treat nonhealing fractures. The original basis for the trial of this form of therapy was the observation that physical stress on bone causes the deformation of the bone and the appearance of tiny electric currents. Studies of electrical phenomena in cartilage have demonstrated a mechanical-electrical transduction mechanism that resembles those described in bone, capable of stimulating chondrocyte synthesis of matrix components. In most studies "in vivo" glycosaminoglycan synthesis is elevated in response to PEMF treatment, in other it is decreased. Such responses suggest to find the appropriate signal for targeted cell population. PST (Pulsed Signal Therapy) is suggested as a method of long-term physical chondro-protection through the administration of very specific biological frequency producing the same streaming potential produced by pressure. The preliminary clinical application of PST to some articular cartilage diseases is encouraging. (*Internista* 2002; 10: 143-147)

RIASSUNTO. L'applicazione di Campi Elettromagnetici Magnetici Pulsanti (CEMP) produce vari effetti biologici e trova attualmente largo impiego in particolare nel trattamento dei ritardi di consolidazione ossea. Questa forma di trattamento si basa sull'osservazione che l'applicazione di stress fisici all'osso determina una sua deformazione e la comparsa di deboli correnti elettriche che stimolano l'attività osteoblastica. Gli studi dei fenomeni elettrici che avvengono nella cartilagine hanno dimostrato l'esistenza di un meccanismo di traduzione meccanico-elettrica che è simile a quello che avviene per l'osso e che porta alla stimolazione dei condrociti. La maggior parte degli studi in vitro riporta una incrementata sintesi di glicosaminoglicani in risposta al trattamento con CEMP, ma esistono anche studi con risultati di senso opposto. Questa varietà di risposte suggerisce la necessità di trovare parametri di stimolazione che rappresentino il segnale appropriato per un determinato bersaglio cellulare. La Terapia a Segnale Pulsante (P.S.T.) si propone come una forma di condrotezione fisica attraverso la somministrazione una specifica frequenza biologica che riproduce lo stesso potenziale di flusso prodotto nell'articolazione della pressione. Gli studi clinici preliminari effettuati in alcune forme degenerative appaiono incoraggianti.

Ricevuto: 28 Giugno 2002

Accettato con modifiche: 2 Luglio 2002

Corrispondenza: Massimiliano Cossu

UO Medicina Fisica e Riabilitazione

Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

Tel/fax: +39 02 64442638

Tel: +39 02 64442448

E-mail: m.cossu@inwind.it

L'osteoartrite è una patologia che colpisce circa il 12% della popolazione mondiale e tale valore è verosimilmente destinato ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione. È quindi una patologia dagli alti riflessi sociali che giustifica ampiamente tutti gli sforzi volti a trovare soluzioni che possano almeno rallentarne l'evolutivezza. Nei suoi confronti attualmente si agisce con un articolato programma terapeutico basato sull'applicazione di norme comportamentali di economia articolare (in particolare l'evitare il sovraccarico articolare proveniente da attività gravose o da sovrappeso), sull'impiego di farmaci sintomatici in grado di controllare la sintomatologia dolorosa e gli accessi flogistici, e sull'impiego di una terapia "di fondo", capace di modificare la storia naturale della malattia (1,2). In tale direzione è l'impiego, sistemico o locale, di sostanze in grado di intervenire sul processo di degradazione della cartilagine e nello stesso tempo capaci di stimolare i suoi meccanismi di riparazione. Gli studi clinici condotti sui farmaci condroprotettori sono tuttavia a breve o a medio termine, ed attestano prevalentemente un effetto di tipo sintomatico sulla malattia. Alla condroprotezione farmacologica si è aggiunta in questi ultimi anni anche una condroprotezione con mezzi fisici, confortata dai risultati di sperimentazioni in vitro, che hanno dimostrato un'azione stimolante da parte di CEMP (Campi Elettromagnetici Pulsanti o PEMF Pulsed Electromagnetic Field) su culture di condrociti umani prelevati da pazienti artrosici.

Per comprendere il meccanismo su cui si basa la condroprotezione fisica occorre ricordare che il punto di avvio anatomico-patologico del processo artrosico è attualmente individuato nella cartilagine articolare, dove compaiono le prime alterazioni ultrastrutturali che, lentamente, progrediscono sino alla comparsa di lesioni macroscopiche. Le prime alterazioni si manifestano tuttavia a livello biochimico con una ridotta produzione di proteoglicani (PG) da parte dei condrociti, cellule con corredo enzimatico completo (2,3). Tali sostanze si trovano disposte in aggregati di alto peso molecolare (aggregati) e sono costituiti da una catena proteica centrale (core protein) alla quale si fissano composti polisaccaridici, denominati glicosaminoglicani (GAG) i principali dei quali sono il condroitin-4-solfato, il condroitin-6-solfato, il cheratansolfato, l'acido ialuronico; i condroitinsolfati sono presenti

in proporzione assai maggiore dei cheratansolfati i quali tuttavia fisiologicamente aumentano nell'età senile (3,4).

La capacità del tessuto cartilagineo di sopportare stress compressivi sarebbe legata ai livelli di proteoglicani presenti nella sostanza intercellulare, che diminuiscono con la progressiva alterazione della cartilagine. Vi sono comunque numerose prove che dimostrano l'esistenza di una reversibilità iniziale del processo degenerativo perché i condrociti mettono in atto un tentativo di rigenerazione cartilaginea aumentando la sintesi di glicosaminoglicani (4,5,6). Questa risposta col tempo diventa tuttavia insufficiente a compensare le lesioni, sempre più gravi, che si manifestano nella cartilagine articolare, che perde di elasticità e diventa insufficiente a sopportare le sollecitazioni alle quali è sottoposta. La riduzione della sintesi di GAG, e quindi dei proteoglicani, associata ad un'incrementata attività delle metalloproteinasi, che degradano le molecole proteoglicaniche (frammenti di proteoglicani sono stati ritrovati nel liquido sinoviale di pazienti affetti da artrosi), ed all'alterazione dell'idratazione tessutale, sono all'origine della diminuita resistenza della sostanza amorfa, e le fibrille collagene si trovano ad essere sottoposte ad una pressione meccanica non tollerabile. La cartilagine perde la funzione di ammortizzatore ed una maggior pressione è trasmessa all'osso sottostante. Si ha allora la comparsa del dolore, perché il rivestimento periostale (come l'osso subcondrale, la capsula articolare e le inserzioni tendinee) è altamente innervato, al contrario della cartilagine articolare, che è la sede delle lesioni degenerative ma non dei disturbi, perché completamente sprovvista di nocicettori.

Se il livello di PG costituisce un fattore importante per la funzionalità del tessuto cartilagineo, ne consegue che se si riesce a mantenere adeguato il loro livello si può impedire o rallentare il danno cartilagineo e su questo presupposto si basa l'impiego dei farmaci condroprotettori e della condroprotezione fisica.

Fenomeni bioelettrici articolari

L'approccio biofisico del trattamento di fondo dell'artrosi si basa sul riscontro che quando si pro-

duce uno stimolo meccanico, quale quello che si verifica ad esempio nell'articolazione sottoposta a carico, il tessuto cartilagineo viene compresso e si ha uno spostamento dell'acqua, che costituisce circa l'80% della sua matrice amorfa. Insieme all'acqua si muovono tuttavia anche gli ioni mobili, cioè gli ioni sodio ed idrogeno, che nella fase di riposo sono invece attratti dalle cariche elettriche negative degli ioni glicosaminoglicani solforati (condroitin-4-solfato, il condroitin-6-solfato, cheratansolfato). Lo spostamento dell'acqua e degli ioni sodio porta a due principali conseguenze. I proteoglicani (PG), tendono ad avvicinarsi l'uno all'altro, ma vengono respinti dalle cariche elettriche negative, opponendo così una resistenza alla compressione. (7-10) Inoltre lo spostamento di acqua e sodio lasciando cariche elettriche negative fisse, non neutralizzate, determina una differenza di potenziale ed una debole corrente elettrica (streaming potential, potenziale di flusso, potenziale Z) (11-13) Questa differenza di potenziale costituirebbe il principale segnale per le cellule cartilaginee per la produzione di proteoglicani. Il meccanismo per cui stimoli meccanici vengono trasformati in segnali elettrici è stato ampiamente studiato nel tessuto osseo (14), ma si ritiene che per ciascun tessuto vi sia la possibilità di una "trasduzione meccanico-elettrica", che porta le cellule a reagire alle maggiori sollecitazioni meccaniche, aumentando i processi di sintesi. In pratica come un muscolo diventa sempre più forte ed ipertrofico con l'esercizio, anche la ripetuta utilizzazione del tessuto cartilagineo porta alla produzione di più matrice, più proteoglicani e più collagene, processo che tuttavia ha dei limiti. Occorre segnalare che i potenziali di flusso risultano quasi sempre diminuiti in presenza di una patologia degenerativa della cartilagine articolare, per cui venendo a mancare la stimolazione dei condrociti la cartilagine non è più in grado di esercitare le sue normali funzioni, risultando ostacolate le sue capacità rigenerative.

Possibile meccanismo d'azione dei CEMP

Partendo dall'ipotesi che il potenziale di flusso agisca come segnale per i condrociti a produrre nuova matrice, si può ottenere lo stesso effetto esponendo l'articolazione in un campo elettroma-

gnetico e producendo delle correnti che simulano quelle proprie dell'organismo.

In molti studi sperimentali il contenuto in proteoglicani e/o la loro sintesi è aumentata dopo esposizione a campi elettromagnetici pulsanti (CEMP), e si è visto inoltre che con una compressione intermittente si aveva un aumento della sintesi dei costituenti della matrice, tanto maggiore quanto più frequenti erano le compressioni esercitate (15-23). Accanto a questi risultati ottenuti in vitro su colture di condrociti o di cartilagine e che comunque necessitano di conferme in vivo, vi sono tuttavia altri studi nei quali la sintesi di glicosaminoglicani risulta diminuita o scarsamente variata (13,24). Questa grande variabilità di risposte può essere spiegata con la diversità dei campi elettromagnetici utilizzati, con i diversi tempi di esposizione, con i diversi modelli di cultura di tessuto cartilagineo impiegato. E' quindi necessario che i segnali elettrici siano appropriati per un certo campione di cellule ed erogati per un tempo adeguato.

La Terapia a Segnale Pulsante (P.S.T. Pulsed Signal Therapy)

Dopo vari anni di studio dedicati a calcolare i potenziali di flusso biologici ed a studiare correnti che maggiormente si avvicinassero per parametri fisici a quelle proprie dell'organismo., un biofisico americano, R. Markoll, è riuscito a riprodurre tramite un campo elettromagnetico segnali pulsanti a frequenza simile a quella biologica, di debole intensità, in grado di ricreare un campo elettrico nell'articolazione e favorire la rigenerazione del tessuto cartilagineo. Alla nuova forma di terapia, evoluzione dei CEMP, ha dato il nome di P.S.T. (Pulsed Signal Therapy); essa appartiene al campo della magnetoterapia ma anche se il campo elettromagnetico generato ha una frequenza che, come i CEMP, rientra nelle ELF (Extremely Low Frequency) vi sono importanti differenze tra le due forme di magnetoterapia (*Tabella I*).

A documentare l'efficacia della P.S.T. esistono sinora in letteratura pochi lavori e soprattutto mancano studi controllati randomizzati, anche per la difficoltà oggettiva di ottenere gruppi omogenei di pazienti e, soprattutto di mantenere la doppia cecità.

Tabella I
Differenze fra terapia a segnale pulsante (PST) ed esposizione a campi elettromagnetici pulsanti (CEMP)

	PST	CEMP
Corrente elettrica	unidirezionale	alternata
Forma d'onda degli impulsi	quasi rettangolare	sinusoidale
Frequenza degli impulsi	1-30 Hz (variabile)	44-77 Hz (unica)
Modulazione degli impulsi	presente	assente
Intensità del campo	12,5 G	2 G
Duty Cycle	> 50%	< 50%

Studi controllati in doppio cieco eseguiti negli U.S.A. presso l'Università di Yale hanno documentato risultati positivi della P.S.T. in patologie osteoartrosiche (11,12), ma le risposte sono state valutate solo nel breve periodo, mentre viene asserito da Markoll che i risultati si ottengono soprattutto a distanza di tempo dal termine dell'esposizione. In questo senso risposte soddisfacenti si sono ottenute in sperimentazioni aperte eseguite in Francia e Germania.

Per primi in Italia abbiamo utilizzato tale terapia ed abbiamo valutato la sua efficacia in soggetti con gonartrosi, per la facilità di avere una sufficiente campionatura (25). L'ultimo studio ha arruolato 49 soggetti, 39 di sesso femminile e 10 di sesso maschile, di età compresa tra 50 e 89 anni (media 69). Criteri di inclusione sono stati: sintomatologia dolorosa locale di tipo meccanico esistente da almeno un anno; mancata risposta da altri trattamenti farmacologici e/o fisioterapici; punteggio di almeno 4 alla VAS; presenza di segni radiografici di patologia degenerativa. Criteri di esclusione sono stati invece la mancanza di un intervallo libero di almeno 30 giorni da altri trattamenti e l'assenza di dolore al momento dell'arruolamento. Il trattamento è consistito in un ciclo di nove sedute di un'ora ciascuna, effettuate in giorni successivi, senza altre interruzioni salvo quella del fine settimana. La valutazione è stata effettuata all'inizio del trattamento ed a distanza di almeno sei mesi dal suo termine.

Come indicatori di efficacia sono state utilizzate la VAS e la scala algofunzionale di Lequesne. La VAS (Visual Analogue Scale, di Scott-Huskisson) è una scala semantica, largamente utilizzata per la sua praticità e semplicità. E' costituita da un segmento graduato di 10 cm che presenta alle due estremità due valori: assenza di dolore e massimo dolore; il paziente deve indicare l'intensità del suo

Tabella II
Scala Visuale Analogica (VAS)

	N.	MEDIA ± DS	MINIMO	MASSIMO	P
T0	49	7,17 ± 1,3	4,0	9,0	
T1	49	4,1 ± 2,4	0,0	8,0	**

** P < 0,0001 (T test per dati appaiati)

T0 = punteggio iniziale

T1 = punteggio al follow-up (dopo almeno sei mesi dal termine del trattamento)

dolore tra questi due estremi (26). La scala di Lequesne (27) è una scala ordinale e comprende otto punti per il dolore, otto per la massima distanza percorsa a piedi ed otto per le attività della vita quotidiana: il punteggio teorico massimo è quindi di 24 punti, ma è da dire che risulta difficilmente raggiungibile con i criteri attualmente utilizzati nella pratica clinica. È anche da sottolineare che secondo l'Autore si ha l'indicazione al trattamento chirurgico quando il punteggio è superiore a 12. I risultati di questo studio sono sintetizzati nelle *tabelle II e III*; è emerso che i risultati positivi raggiungevano sulla base della VAS il 71,4% dei casi e sulla base dell'indice di Lequesne l'87% dei casi. Inoltre mentre complessivamente i pazienti con una disabilità severa-estremamente severa (sulla base del punteggio proposto da Lequesne) erano inizialmente il 98% del campione, al controllo ne rappresentavano solamente il 37% (28).

Questi riscontri positivi sono stati ribaditi in un convegno multidisciplinare svoltosi nell'aprile 2001 presso l'Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (MI) e dedicato al paziente affetto da osteoartrosi. A questo Istituto afferiscono i risultati provenienti da tutti i centri che utilizzano in Italia la PST e la loro analisi ha confermato, oltre alla sicurezza, l'efficacia elevata e prolungata nel tempo della terapia (29). Inoltre da studi sperimentali in vitro è emerso che la P.S.T. stimola la riproduzione di condrociti umani (30) e possiede un effetto stimolante

Tabella III
Scala algofunzionale di Lequesne

	N.	MEDIA ± DS	MINIMO	MASSIMO	P
T0	49	13,3 ± 3,8	3,5	23	
T1	49	7,1 ± 4,3	1,0	16,5	**

** P < 0,0001 (T test per dati appaiati)

T0 = punteggio iniziale

T1 = punteggio al follow-up (dopo almeno sei mesi dal termine del trattamento)

sull'anabolismo condrocitario (31). In uno studio italiano (32) alcune colture di condrociti umani coltivati in presenza ed assenza di IL-1 β (5 ng/ml) sono stati sottoposti per 3 ore al giorno per 3 giorni consecutivi alla P.S.T., mentre altre sono state mantenute nelle stesse condizioni delle cellule trattate ma non sono sottoposte a P.S.T. I risultati ottenuti hanno confermato l'effetto inibente della IL-1 β sulla produzione dei PG ma si è anche evidenziato un aumento di PG nelle colture di condrociti coltivati in presenza di IL-1 β e sottoposti a P.S.T. quasi che la sua azione sia di difendere la cartilagine quando si verificano situazioni che portino alla liberazione di sostanze che interferiscano nella produzione dei proteoglicani.

Conclusioni

Volendo riassumere la situazione attuale della condroprotezione con mezzi fisici è indubbio, dai risultati provenienti da vari centri che hanno utilizzato la P.S.T., che questa determina un beneficio funzionale che si prolunga nel tempo. Sulla base dei numerosi studi sperimentali in vitro questo miglioramento viene attribuito ad un'augmentata sintesi di glicosaminoglicani da parte dei condrociti, conseguente alla loro stimolazione da parte di deboli correnti create con un campo magnetico di ben definite caratteristiche. Rimane tuttavia ancora da dimostrare che questo meccanismo si produca effettivamente in vivo e che sia responsabile del miglioramento clinico. Anche se esistono risultati soddisfacenti con follow up a distanza di un anno (33) non conosciamo per quanto tempo si ottenga un rallentamento nella progressione del danno articolare.

Bibliografia

1. Carrabba M, et al: Eziopatogenesi dell'artrosi. *RMP, Reumatologia* 1992; 426: 5-20.
2. Marcolongo R: L'artrosi. Milano: Modern srl Realizzazioni Scientifiche, 1997.
3. Pujol JP, et al: Physiopathologie du cartilage arthrosique. *Revue du Practicien* 1996; 46 (19 Spec): S8-S10.
4. Hardingham TE, Fosang AJ: The structure of aggrecan and its turnover in cartilage. *J Rheumatol* 1995; 22 (43 Suppl): 86-90.
5. Wei L, et al: Correlation of morphologic and biochemical changes in the natural history of spontaneous osteoarthritis in Guinea pigs. *Arthritis & Rheumatism* 1997; 40, 11: 2075-83.
6. Mankin HJ, et al: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. *J Bone Joint Surg Am* 1971; 53: 523-37.
7. Anderson JC, Erikson C: Electrical property of wet collagen. *Nature* 1968; 218: 166-8.
8. Bassett CAL, Pawluk RJ: Electrical behavior of cartilage during loading. *Science* 1972; 178: 982-3.
9. Caterson B, Lowther DA: Changes in the metabolism of the proteoglycans from sheep articular cartilage in response to mechanical stress. *Biochim Biophys Acta* 1978; 540: 412-22.
10. De Witt MT, et al: In vitro response of chondrocytes to mechanical loading: the effect of short term mechanical tension. *Conn Tissue Res* 1984; 12: 97-109.
11. Trock DH, et al: A double-blind trial of the clinical effects of Pulsed Electromagnetic Field in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 456-60.
12. Trock DH, et al: The effect of pulsed electromagnetic fields in the treatment of osteoarthritis of the knee and cervical spine. Report of randomized double blind, placebo controlled trials. *J Rheumatol* 1994; 21: 1903-11.
13. Adolphe M, et al: Etude de l'effet d'un champ magnetique de faible intensité sur la proliferation de plusieurs models de cellules en culture. *Comptes Rendus des seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales* 1987; 181 (3): 282-6.
14. Bassett CAL, et al: Pulsing electromagnetic field treatment in ununited fractures and failed arthrodesis. *Jama* 1982; 247: 623-8.
15. Aaron RK, Plass AHK: Stimulation of proteoglycan synthesis in articular chondrocyte cultures by a pulsed electromagnetic field. *Trans Orthop Res Soc* 1987; 12: 273.
16. Liu H, et al: Pulsed electromagnetic fields influence hyaline cartilage extracellular matrix composition without affecting molecular structure. *Osteoarthritis and Cartilage* 1996; 4 (1): 63-76.
17. Norton LA: Effects of a pulsed electromagnetic field on a mixed chondroblastic tissue culture. *Clin Orthop* 1982; 167: 280-90.
18. Sakai A, et al: Effects of pulsing electromagnetic fields on cultured cartilage cells. *Int Orthop* 1991; 15 (4): 341-6.
19. Smith RL, Nagel DA: Effects of pulsing electromagnetic fields on bone growth and articular cartilage. *Clin Orthop* 1983; 181: 277-82.
20. Zizic TM, et al: The treatment of osteoarthritis of the knee with pulsed electrical stimulation. *J Rheumatol* 1995; 22: 1757-61.
21. Baker B, et al: A study of electrochemical enhancement of articular cartilage repair. *Clin Orthop* 1974; 102: 251-67.
22. Aaron RK, Ciombor DMcK: Effects of electromagnetic fields in the stimulation of connective tissue repair. *Journal of Cellular Biochemistry* 1993; 52: 42-6.
23. Lippiello L, et al: Pulsing direct current induced repair of articular cartilage in rabbit osteochondral defects. *J Orthop Res* 1990; 8: 266-75.
24. McDonald F: Effect of static magnetic fields on osteoblasts and fibroblasts in vitro. *Bioelectromagnetics* 1993; 14 (3): 187-96.
25. Cossu M, Portale N: La PST (Terapia a segnale Pulsante). Proposta di condroprotezione con metodiche fisiche. *La Riabilitazione* 1998; 31 (2): 51-9.
26. Scott J, Huskisson EC: Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2: 175-84.
27. Lequesne M: The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 779-81.
28. Cossu M, et al: L'impiego della PST (Terapia a Segnale Pulsante) nell'artrosi del ginocchio. *La Riabilitazione* 2001; 34 (4): 213-8.
29. Baroni B, et al: Terapia a segnale pulsante: esperienze cliniche in Italia. *Il Fisioterapista* 2001; 7 (5): 35-43.
30. Gierse H, et al: Pulsed Signal Therapy (PST) stimulates mitosis of human chondrocytes in culture. Tenth International Conference on Biomedical Engineering, 2000, 473-4.
31. Markoll R, et al: Pulsed Signal therapy (PST) enhances the proteoglycans concentration in human chondrocyte culture. BEMS Twenty-second Annual Meeting Abstract Book, 48, 2000
32. Fioravanti A, et al: Effetti della terapia a segnali pulsanti (PST) su colture di condrociti umani. Atti primo Congresso nazionale G.I.R.C. Ischia 20-22 settembre 2001
33. Cossu M, Leuci C: Risultati a lungo termine della terapia a segnale pulsante. *La Riabilitazione* 1999; 32 (1): 11-5.