

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA  
DIPARTIMENTO DI  
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE  
*"GUGLIELMO MARCONI"*

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

# GLI EFFETTI DELLA FES SUI PARAMETRI OSSEI IN PAZIENTI AFFETTI DA SCI

Elaborato in

Strumentazione Biomedica

Relatore

Cristiano Cuppini

Presentata da

Jacopo Pandolfi

Anno Accademico 2022-2023



# INDICE

Abstract .....	1
1. Introduzione .....	2
1.1 Parametri Ossei E Geometrici Analizzati Dalla pQCT .....	2
1.2 La Lesione Del Midollo Spinale E Le Sue Conseguenze .....	3
2. Cosa Troviamo In Letteratura .....	4
2.1. L'elevata Variabilità Tra I Risultati .....	4
2.2. Le Categorie Diagnostiche E I T-Scores .....	5
3. Set-Up Sperimentale .....	5
3.1. Le Diverse Fasi Del Trattamento .....	5
3.2. Il Dispositivo Di FES E Le Sue Specifiche .....	6
3.3. I Momenti Della Misurazione Dei Parametri .....	7
4. Come È Stata Condotta La Ricerca .....	7
4.1. Criteri Di Inclusione Ed Esclusione .....	7
4.2. La pQCT: Vantaggi E Svantaggi .....	9
5. Analisi Statistica .....	10
6. Risultati Ottenuti .....	11
7. Discussione .....	13
7.1. Compliance Dell'esercizio .....	13
7.2. Raccomandazioni E Limitazioni .....	13

7.3. Riferimenti .....	14
8. Etica .....	15
8.1. Sicurezza Sistema FES-Cycling .....	15
8.2. Sicurezza pQCT .....	16
9. Riferimenti E Sitografia .....	16
Presentazione PowerPoint .....	a



## **Abstract**

La lesione al midollo spinale (SCI) porta con sé diverse problematiche secondarie, fra le quali un accelerato tasso di perdita di tessuto osseo soprattutto nei primi anni che seguono l'incidente. Questo rapido aumento porta ad una condizione di osteoporosi alla quale segue un aumentato rischio di frattura delle ossa lunghe negli arti paralizzati. Il motivo sembra essere la totale immobilità delle gambe che porta quindi alla totale mancanza di un carico a cui le ossa dovrebbero essere sottoposte ciclicamente da parte della contrazione muscolare. Frotzler et al. nella loro ricerca propongono di utilizzare la stimolazione elettrica funzionale (FES) come mezzo di trattamento per cercare di invertire la diminuzione di tessuto osseo, spinti dai risultati in parte promettenti di ricerche precedenti.

Nel periodo di trattamento di 12 mesi erano previsti fino a 5 giorni di allenamento a settimana da svolgere su un triciclo reclinato su cui i soggetti dovevano allenarsi pedalando alla loro massima intensità, non supervisionati.

I principali parametri ossei e dei tessuti molli venivano analizzati tramite la Tomografia Computerizzata Quantitativa periferica (pQCT) la quale fra i vari vantaggi che ha, permette di distinguere fra osso trabecolare e corticale

I risultati si sono dimostrati in parte promettenti, mostrando un incremento significativo nella densità minerale ossea trabecolare e totale nel femore ma allo stesso tempo un decremento di quella corticale. Nessun risultato significativo è stato trovato nella tibia.

Gli autori suggeriscono un periodo di allenamento fino a 24 mesi per gli studi futuri affinché si possano avere dei risultati significativi anche negli altri siti ossei.

## **1. INTRODUZIONE**

Questa è una critica di una *Multicenter Clinical Trial* condotta da *Frotzler et al.* nel 2008 [1], riguardo alla possibilità di invertire parzialmente la perdita di tessuto osseo, e quindi l'aggravarsi della osteoporosi, in pazienti paraplegici affetti da lesione completa del midollo spinale (SCI). L'obiettivo dell'articolo è quindi quello di investigare gli effetti della stimolazione elettrica funzionale (FES) ad alto volume di intensità sulle ossa delle gambe di soggetti paraplegici affetti da SCI da diverso tempo, sfruttando come modalità di esercizio una bici apposita e utilizzando come strumento di misura dei parametri ossei la Tomografia Computerizzata quantitativa periferica (pQCT), tecnica densitometrica non invasiva che misura la reale densità di tessuto osseo in un determinato volume in mg/cm<sup>3</sup>, a differenza di altre metodiche quali la densitometria ossea a raggi x a doppia energia (indicata come DXA o DEXA) che, in quanto proiettive risentono la sovrapposizione di altri tessuti (non ossei) di un determinato distretto corporeo [36].

### **1.1 PARAMETRI OSSEI E GEOMETRICI ANALIZZATI DALLA pQCT**

I principali parametri ossei e geometrici analizzati dalla pQCT durante tale studio risultano essere: la densità minerale ossea totale (BMDtot), trabecolare (BMDtrab) e corticale (BMDcort) che misurano la quantità di minerali presenti per centimetro cubo di osso [37] rispettivamente nell'osso completo, nell'osso spugnoso e nell'osso compatto e risultano essere i principali parametri utilizzati per la valutazione del rischio di frattura e fragilità [38]; il contenuto minerale osseo (BMC) misurato in grammi su centimetro; la misura dell'area della sezione trasversale dello strato di muscolo (CSAmuscle), dello strato di grasso (CSAfat) e dello strato totale (CSAtot), quest'ultimo calcolato come la somma dell'area della sezione corticale e della cavità midollare; infine lo spessore della

zona corticale dell'osso (THIcort) calcolato come differenza tra il raggio della sezione totale e quello della sezione midollare [1].

## **1.2 LA LESIONE DEL MIDOLLO SPINALE E LE SUE CONSEGUENZE**

Le lesioni al midollo spinale e alla colonna vertebrale sono le principali cause di disabilità che portano a conseguenze socioeconomiche molto importanti: si stima infatti che il costo della cura e della riabilitazione per ogni paziente affetto da SCI sia intorno al milione di dollari; tali lesioni del midollo spinale sono dovute principalmente a incidenti con veicoli a motore, a infortuni durante l'attività sportiva e cadute accidentali [2].

Oltre alla completa paralisi degli arti inferiori in caso di persone paraplegiche, le persone affette da SCI soffrono di tutta una serie di comorbidità come la rapida e marcata atrofia del sistema circolatorio e dei tessuti muscolari ma anche la perdita di tessuto osseo, ovvero un aumento spiccato del tasso di osteoporosi. Quest'ultima risulta essere una vera e propria problematica: in base a quanto riportato dalla *National Osteoporosis Foundation*, ogni anno il costo per l'osteoporosi aumenta sempre di più e si stima che nel 2025 supererà i 25 miliardi di dollari negli Stati Uniti [3].

In uno studio precedente di *Eser et al.* [4], condotto su 89 soggetti di cui 65 paraplegici, è stato stimato che la perdita di contenuto minerale osseo (abbreviato BMC) sia del 45% nel femore e del 56% nella tibia [4] ed è risultato che la parte più esposta delle ossa lunghe sia quella spugnosa come riportato anche da altri articoli [4, 5, 6, 7]. In base a quanto riportato da Frost et al., [8, 9, 10, 11] il principale fattore di tale fenomeno risulta essere il fatto che le ossa non vengano sottoposte più ad alcun tipo di carico, insieme poi agli effetti deleteri che la SCI porta sui tessuti muscolari e sui sistemi nervoso e vascolare.



## **2. COSA TROVIAMO IN LETTERATURA?**

Numerosi studi [1, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21] hanno studiato come la Stimolazione Elettrica Funzionale (FES) possa contribuire ad invertire la tendenza di rapida perdita del tessuto osseo che inizia a sopraggiungere fin da subito dopo la lesione, tramite l'induzione della contrazione muscolare che ha come effetto quello di sottoporre di nuovo a carichi consistenti le ossa delle gambe, visto che a livello del midollo spinale non passa più alcun segnale proveniente dal cervello. Il tipo di esercizio sfruttato prende il nome di *FES-cycling* (abbreviato FES-CE ovvero *FES cycling exercise*) perché il soggetto si trova su un triciclo reclinato e i muscoli delle gambe vengono stimolati in sequenza per permettere le pedalate.

### **2.1 L'ELEVATA VARIABILITÀ TRA I RISULTATI**

I risultati non sono tutti promettenti: alcuni gruppi, in seguito ad un trattamento di FES, non hanno trovato alcuna riduzione significativa della perdita di tessuto osseo negli arti inferiori [12, 13, 14, 15, 16], altri hanno trovato invece che c'è una riduzione nel tasso di perdita del tessuto osseo [17, 18, 19], altri gruppi ancora hanno trovato risultati più promettenti, un vero e proprio incremento significativo nei parametri ossei principali quali BMDtot e BMC [1, 20, 21].

C'è una notevole variabilità fra i vari soggetti ed è difficile fare un'analisi accurata dato che il numero di campioni a disposizione non è neanche elevato. Il tutto è ulteriormente complicato dalla difficoltà/impossibilità nel riuscire a svolgere un *Randomized Control Trial*, dovuto al fatto che è considerato eticamente difficile negare la possibilità ai partecipanti di scegliere se entrare a far parte del gruppo di controllo o del gruppo di intervento [18]. Per fare un po' di chiarezza, sono stati individuati dei punti su cui bisogna porre l'attenzione, ovvero il tempo che intercorre tra la lesione e il trattamento FES-CE, la frequenza di allenamento e la durata settimanale, se si è utilizzato come tecnica

la DXA o la pQCT per misurare i parametri ossei di interesse, l'età del campione preso e il sesso [22].

## **2.2 LE CATEGORIE DIAGNOSTICHE E I T-SCORES**

Il problema dell'osteoporosi, con il conseguente aumento del rischio di frattura, è affrontato anche da uno studio della *World Health Organization* (WHO) che per valutare il rischio di frattura futura distingue quattro categorie diagnostiche definendo delle soglie per la BMD detti *T-scores* calcolate come deviazione standard rispetto alla popolazione di adulti in salute (caratterizzati da una distribuzione normale). Tale indicatore è particolarmente indicato per le donne, ma i valori per diagnosticare un'osteoporosi grave ( $T\text{-score} \leq -2.5$ ) sono validi anche per gli uomini [23]. Lo studio di *Frotzler et al.* [1] in questione non considera tali valori di soglia proprio perché sono stati calcolati nelle zone di frattura più frequenti delle persone sane, mentre per soggetti affetti da SCI le zone più colpite risultano essere il femore distale, la tibia prossimale e distale [4, 24, 25], non risultano perciò adatti per tale fine.

## **3. SET UP SPERIMENTALE**

### **3.1 LE DIVERSE FASI DEL TRATTAMENTO**

L'esperimento prevedeva una fase iniziale di condizionamento muscolare (*muscle conditioning*), il cui scopo era quello di preparare i muscoli, rendendoli più tonici, ad affrontare una sessione di almeno 10 min senza resistenza su un sistema di *FES-cycling*; quindi, la durata di tale parte dipendeva dal soggetto. Il sistema di *FES-cycling* era composto da un triciclo reclinato in cui erano presenti delle ortesi per le gambe per adattarlo meglio alla persona; gli elettrodi superficiali erano stati posizionati prossimalmente e distalmente dai punti motore dei glutei, quadricipiti, muscoli del tendine del ginocchio e in 6 soggetti anche nel tricipite surale. I punti motore sono elettrofisiologicamente definiti

come i punti a più alta eccitabilità del muscolo oppure come i punti sulla pelle dove le contrazioni muscolari possono essere osservate con la minima stimolazione elettrica oppure ancora come i punti sul muscolo dove le contrazioni muscolari sono causate dalla stimolazione elettrica con la più breve durata e minima intensità [39]. È da notare che in nessuno dei precedenti studi è stato svolto un periodo di *muscle conditioning*; questo significa che i soggetti non erano subito in grado di svolgere gli esercizi per la durata e resistenza richiesta dal rispettivo protocollo, mentre nel caso in esame lo erano e i soggetti avranno così avuto una percentuale di rispetto del protocollo maggiore fin da subito. Potrebbe essere anche uno dei motivi per cui ricerche come quella del gruppo Pacy PJ et al. [15] nonostante la simile durata e frequenza degli allenamenti non abbia avuto risultati statisticamente significativi.

Successivamente, il protocollo prevedeva 3 mesi dopo la fine del condizionamento muscolare in cui bisognava svolgere un allenamento di durata compresa tra i 10 e i 60 min, almeno tre o quattro volte a settimana; questo doveva essere svolto alla massima resistenza possibile, mantenendo sempre dai 40 ai 50 giri per minuto. Infine, vi erano ulteriori 9 mesi in cui erano previste 5 sessioni di allenamento alla settimana da 1 h l'una.

### **3.2 IL DISPOSITIVO DI FES E LE SUE SPECIFICHE**

Il dispositivo di FES usato per tutta la durata del trattamento era sempre lo *Stanmore Stimulator* a otto canali di stimolazione. Le specifiche utilizzate erano invece: frequenza uguale a 50 Hz, l'ampiezza regolata in base al singolo soggetto secondo la dimensione dei muscoli e lo spessore dello strato di grasso, compresa comunque fra 80-150 mA, stesso discorso per la durata dell'impulso che poteva essere regolato fino a 500  $\mu$ s, ed infine un *duty-cycle* = 6 s on-off.

La strumentazione veniva montata a casa della persona, la quale svolgeva i propri allenamenti in modalità non supervisionata, registrando in seguito su un diario se avesse svolto l'allenamento quel giorno e l'eventuale durata di questo.

### **3.3 I MOMENTI DELLA MISURAZIONE DEI PARAMETRI**

Per quanto riguarda la misurazione dei parametri ossei e dei tessuti molli è stata utilizzata la pQCT; i soggetti si dovevano presentare nella clinica/ospedale di riferimento in tre momenti diversi: t1, ovvero prima dell'inizio del muscle conditioning; t2, ovvero dopo sei mesi di trattamento di FES-CE a partire dalla fine del muscle conditioning, il cui periodo come detto era variabile; infine, a t3 ovvero dopo altri 6 mesi di trattamento a partire dall'ultima misurazione fatta.

## **4. COME È STATA CONDOTTA LA RICERCA**

I pazienti coinvolti nell'esperimento sono stati in totale 12 e tale numero di campioni risulta essere in linea con quello degli altri studi con cui si è confrontato tale lavoro, nel quale i soggetti reclutati variano tra 4 e 37 con una media per studio di  $13.7 \pm 9.8$  campioni [1, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21].

### **4.1 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE**

Sono stati indicati i criteri di esclusione e inclusione con i quali questi sono stati selezionati nei vari centri della ricerca di tale studio. In particolare, sono stati presi solo soggetti con età maggiore di 18 anni e con un'età che non superava i 60 anni per gli uomini e i 50 anni per le donne, dettaglio importante perché altrimenti potevano incorrere altri fattori (come quelli ormonali) dovuti all'età e al sesso: infatti nel caso di donne nel periodo della menopausa o seguente, il calo degli estrogeni porta ad un aumento spiccato del tasso di perdita di tessuto osseo [22], stessa cosa vale per gli uomini, di età però più avanzata nei quali l'aumento del tasso è più graduale; per quanto riguarda i bambini e gli adolescenti il discorso verte sul fatto che questi non hanno ancora raggiunto il picco della loro massa ossea e muscolare [26] quindi i valori dei parametri ossei e dei tessuti

mogli della popolazione scelta non sarebbero in linea con una popolazione di bambini.

Sono stati inclusi solo soggetti paraplegici con una lesione al midollo spinale tra T3 e T12 e con un tempo trascorso dal trauma di almeno 3 anni. Questi due punti risultano in parte concordi con gli obiettivi della ricerca in quanto, si vuole ricercare gli effetti che ha la FES sulle ossa delle estremità inferiori di soggetti paraplegici adulti, i quali sono più soggetti a fratture ossee rispetto ai tetraplegici in quanto la loro mobilità è maggiore [27]; selezionando però solo coloro che hanno avuto l'incidente da almeno 3 anni si rischia che, in particolar modo nella tibia, non si sia raggiunto uno stato stabile per i parametri ossei in quanto nello studio di Eser et al del 2004, si è trovato che proprio nella tibia il tempo per permettere alla BMDtrab di raggiungere uno stato stabile è di 6.8 anni, tempo simile per quanto riguarda la CSAcort; per la BMDtot il tempo invece scende a 5.7 anni, mentre per quanto riguarda il femore si è osservato che i tempi per raggiungere uno stato stabile sono inferiori: di 4.1 anni per la BMDtrab e di 3.3 per la BMDtot; i tempi salgono per CSAcort a 5.3 anni [4]. Nel caso dello studio di Frotzler et al. [1] 4 soggetti su 11 avevano avuto la lesione da meno di 6.8 anni, questo significa che, in base a quanto constatato prima, il tasso di perdita di tessuto osseo nella tibia potrebbe non aver raggiunto ancora uno stato stabile, continuando a decrescere influenzando sull'efficacia del trattamento di FES su tale parte. Questo potrebbe spiegare in parte il fatto di non aver riscontrato alcun cambiamento significativo nei parametri ossei della tibia.

Sono stati anche indicati i criteri di esclusione con i quali si vuole evitare principalmente che l'esecuzione dell'esercizio con la FES sia compromesso e che ci siano degli effetti distorti: non si accettano soggetti che hanno partecipato ad un altro programma di FES fino a 12 mesi prima dell'inizio di tale studio, che hanno avuto fratture ossee non curate e che sono affetti da spasticità grave.

## 4.2 LA pQCT: VANTAGGI E SVANTAGGI

Tale studio risulta essere uno dei primi a sfruttare come strumento di misura dei parametri la pQCT al posto della DEXA considerata il *Gold Standard* per la diagnosi di osteoporosi secondo la WHO. Diversi sono i vantaggi della pQCT: svolge misure di tipo volumetrico permettendo misure reali della densità ossea (non proiettive) della sua composizione e della geometria; le misure non sono influenzate dalla dimensione dell'osso; è in grado di fornire la composizione dei tessuti molli circostanti; ha una risoluzione tale per cui si riesce a distinguere la parte trabecolare da quella corticale dell'osso, fondamentale perché la parte che risente maggiormente della perdita di tessuto osseo è proprio quella trabecolare e la misura effettuata non risulta essere influenzata da calcificazioni vascolari e osteofiti [4]; inoltre, la dose efficace agli arti inferiori risulta essere inferiore a 1-1.5  $\mu\text{Sv}$  per scan, in particolare 0.72  $\mu\text{Sv}$  per la tibia e 1.43  $\mu\text{Sv}$  per il femore, in confronto alla DEXA la cui dose efficace è compresa tra 1-6  $\mu\text{Sv}$ ; lo studio di *Braun et al.* valida clinicamente come strumento per la misura dei parametri ossei degli arti inferiori proprio il modello di pQCT utilizzato nello studio sotto esame ovvero l'XCT 3000 della Stratec Medical [28, 29].

Confrontando i dati di accuratezza e precisione dei due strumenti, la pQCT risulta avere una precisione nel calcolo dei parametri trabecolari nella tibia inferiore all'1%, leggermente peggiore nel femore (< 2 %), stesso discorso per l'accuratezza che risulta essere minore del 2% nel calcolo della BMDtrab e per la BMDtot minore del 3%; i problemi sorgono invece nel calcolo dei parametri corticali in cui la pQCT risulta avere diverse limitazioni mostrando precisione e accuratezza di diversi punti percentuale peggiore rispetto alla DXA [34, 35], il che può portare ad alcune problematiche, fra le quali alcune hanno interessato tale studio come, ad esempio la 'bassa' risoluzione spaziale: la dimensione dei voxel del modello di pQCT usato è compresa tra 0.2 e 1 mm [30], il che può portare al problema del *Partial Volume Effect*, effetto per il quale il voxel comprendendo più di una sostanza avrà un valore di attenuazione proporzionale

ai valori di attenuazione di ogni sostanza pesata per la loro quantità; non permette perciò analisi quantitative accurate quando si vuole distinguere zone, regioni che richiederebbero una risoluzione maggiore, soprattutto nel caso in cui lo spessore dei tessuti molli che ricopre la zona interessata è anomalo [35]. Nello studio di *Froztler et al* [1] tale problema è stato preso in considerazione, ad esempio, nella valutazione della BMDcort che, per non sottostimarla, è stata calcolata solo per quei soggetti che avevano una THlcort > 1.6 mm; problema al quale si pensa sia anche dovuta la diminuzione registrata della THlcort.

Il posizionamento, quindi la riproducibilità della misurazione e il movimento fisico dei soggetti risulta essere una delle fonti di errore principale nella valutazione dell'andamento della perdita ossea da prendere in considerazione nelle misure [35].

Per quanto riguarda la calibrazione dello strumento, non è stato detto nulla in merito, ma poteva essere specificato che il modello di pQCT in questione è calibrato utilizzando come riferimento il grasso che è impostato a 0 mg di idrossiapatite (HA), mentre le densità equivalenti in HA sono calcolate automaticamente dai coefficienti di attenuazione impiegando il fantoccio del fabbricante, che a sua volta è calibrato rispetto al EFP (*european forearm phantom*) [4].

## **5. ANALISI STATISTICA**

Si è deciso giustamente di utilizzare un test non parametrico per l'analisi degli effetti della FES sui parametri delle ossa per diversi motivi, alcuni specificati dagli autori: il ristretto numero di campioni (n=11) e l'alta variabilità dei dati nel campo che si sta studiando, dato che i test non parametrici sono non suscettibili agli *outliers*. La scelta di utilizzare come test l'analisi di varianza di Friedman è opportuna dato che si vogliono confrontare le condizioni dei pazienti ovvero le misure dei loro parametri nel tempo (che è la variabile indipendente) in 3

momenti diversi, a t1, ovvero subito prima l'inizio del trattamento, t2 dopo  $11.7 \pm 1.9$  mesi l'inizio dello studio e t3 dopo  $19.0 \pm 2.1$  mesi l'inizio dello studio. Essendo che il test di Friedman ci dice se c'è una differenza statistica significativa ma non dove questa è collocata, si è scelto il test *post-hoc Wilcoxon*, che è un test di *follow-up*, per collare fra quali momenti c'è stata una differenza statistica significativa.

Per quanto riguarda lo studio della correlazione tra i parametri ossei e CSAmuscle, tra il picco di potenza in uscita e i cambiamenti nei tessuti molli si è deciso di calcolare i coefficienti di correlazione di Spearman. I motivi per cui si è deciso di utilizzare tali coefficienti non sono ben specificati. Probabilmente sono stati utilizzati perché la relazione tra le variabili non era del tipo lineare e quindi si voleva ricercare un qualche altro tipo di funzione monotona che legasse i parametri. Non essendo presente però alcun *scatter-plot* non è possibile stabilirlo con certezza, e anzi avendo a disposizione questi ultimi si poteva subito notare se c'era un qualche tipo di relazione e risparmiarsi il calcolo dei coefficienti, ma anche questo non è stato specificato. Dato il ristretto dataset si poteva anche optare per il calcolo dei coefficienti tau di Kendall.

## **6. RISULTATI OTTENUTI**

Per quanto riguarda i problemi riscontrati durante l'esercizio e nelle misurazioni, gli autori sono stati meticolosi nel descriverli: uno dei 12 soggetti non ha potuto infatti concludere l'allenamento con la FES a causa di una rottura, specificando che la causa è esterna e non correlata all'esperimento. È stata inserita la *compliance* dell'esercizio, importantissima in quanto l'allenamento era svolto a casa del soggetto e non era supervisionato; la percentuale di completamento risulta essere del 79.3 % con una media di  $3.7 \pm 0.6$  sessioni a settimana, da tenere ben presente come risultato quando si confronta con gli altri studi,



essendo che la frequenza settimanale di allenamenti è una variabile significativa [22].

I valori medi dei parametri è specificato che sono stati ottenuti mediando i dati di entrambe le gambe dei soggetti in cui è stato possibile farlo: sono indicati infatti coloro in cui non è stato possibile fare la scansione su entrambi i femori e/o tibie, spiegando la causa quale, o una parte metallica presente o una lesione; in tali persone è stato utilizzato il dato solo della parte restante.

Sono stati trovati diversi risultati statisticamente significativi nei parametri ossei e nei tessuti molli del femore e della coscia rispettivamente; in particolare sono stati trovati degli incrementi nella epifisi del femore per quanto riguarda BMDtot, BMDtrab, CSAtot, differenze significative sia tra t1 e t3 ma anche tra t2 e t3. Per quanto riguarda la diafisi del femore ci sono stati dei decrementi significativi invece in particolare nel BMC, TH1cort, BMDcort sia tra t1 e t2 che tra t1 e t3. CSAmuscle invece è l'unico aumentato nella diafisi. Per la tibia non è stato trovata alcuna differenza significativa se non nel CSAfat che è diminuito. Per ognuno dei parametri in cui il test di Friedman aveva un p-value < 0.05, è stato svolto il Wilcoxon Post-Hoc, ed è stato riportato sempre il p-value laddove vi era una differenza statisticamente significativa tra i momenti, riportando anche tra quali era stata trovata. Dove il p-value era > 0.05 non è stato neanche riportato il risultato.

Nessun risultato significativo è stato trovato per quanto riguarda la correlazione tra parametri ossei e CSAmuscle, e tra potenza di picco in uscita e cambiamenti nei tessuti molli nella coscia. È stata trovata invece una correlazione inversa tra la diminuzione di grasso nella gamba e l'aumento della potenza di picco in uscita. Fra tutti i coefficienti di correlazione calcolati, è riportato solo quello in cui è stato trovato una differenza significativa, non fornendo quindi nessun'altra informazione grafica e numerica riguardo alle altre correlazioni.

## **7. DISCUSSIONE**

Quello che è constatato dagli autori è che dopo  $19.0 \pm 2.1$  mesi di esercizi con la FES, che comprendono anche il *muscle conditioning* iniziale, le deformazioni indotte sul femore risultano essere sufficienti al rimodellamento delle ossa in accordo con la teoria meccano-statica di Frost [8, 9, 10, 11]; guardando i risultati che hanno ottenuto, gli autori deducono che i cambiamenti causati dalla FES siano sito-specifici, ovvero che i cambiamenti avvengano solo nella zona che è stata stimolata.

C'è da evidenziare anche che naturalmente, i movimenti volontari e quelli indotti dalla FES hanno degli effetti diversi sull'osteogenesi, non inducono le stesse deformazioni sulle ossa.

### **7.1 COMPLIANCE DELL'ESERCIZIO**

Un punto fondamentale che è stato toccato risulta essere il raggiungimento del volume di allenamento bersaglio: quello che si è notato è che più alto è l'obiettivo, più la compliance è elevata. Questo è stato un punto di forza di tale studio, in quanto confrontando le compliance degli altri studi si è visto proprio che, anche se la frequenza settimanale era più bassa, i soggetti non riuscivano a completare quanto stabilito.

### **7.2 RACCOMANDAZIONI E LIMITAZIONI**

Nella discussione, gli autori fanno alcune raccomandazioni, proposte riguardo a tempi e modalità della terapia: viene raccomandato un periodo di almeno nove mesi per avere un effetto osteogenico positivo sulla BMDtrab, per quanto sperimentato da loro; mentre c'è necessità di ulteriori studi per capire gli effetti che la FES può avere sulla tibia. Tale tipo di trattamento è raccomandato inoltre per i benefici che porta al metabolismo dei grassi, come si è visto dall'andamento del CSAfat; beneficio rilevante dal punto di vista clinico dato l'alto rischio di obesità e di diabete in cui incorrono coloro che sono affetti da SCI [33].

Diversi sono le limitazioni dello studio e le domande che lascia aperte: quale è per esempio la dose di FES ottima per avere il miglior rapporto beneficio-frequenza di allenamento; per questo andrebbero fatte misurazioni e analisi più approfondite sulle deformazioni indotte dalla FES sulle ossa, apponendo magari appositi estensimetri, poiché quello che si è deciso di fare in tale studio è alquanto soggettivo, ovvero allenarsi impostando la resistenza più alta possibile per il singolo individuo e avendo come unico output il picco di potenza in uscita e non la potenza in uscita nel tempo o la gittata sistolica o il flusso sanguigno. Conseguenza di questo è che non si sa il motivo del diverso tempo di adattamento delle ossa alla FES; la variabilità fra i soggetti è elevata, non si hanno abbastanza elementi a disposizione e, come detto sopra, andrebbero inserite ulteriori analisi con altri strumenti per trarre conclusioni.

I 12 mesi dello studio non risultano sufficienti affinché nella parte corticale della diafisi del femore la formazione di osso superi il riassorbimento, per questo viene raccomandato un periodo di almeno 24 mesi per avere degli effetti positivi. Tale periodo risulta essere solo una proposta, non ci sono informazioni, dati di articoli scientifici a riguardo che confermino tale supposizione.

### **7.3 RIFERIMENTI**

Per concludere, i riferimenti dell'articolo sono stati ben riportati senza errori, con le corrette informazioni per risalire ad essi con facilità. Ogni qualvolta un articolo è stato citato, lo è stato fatto nel modo corretto, riprendendo informazioni e dati presenti davvero in essi, senza travisare il contenuto. L'unico caso in cui sembra mancare un riferimento è quando viene detto che sono state fatte ulteriori analisi statistiche che hanno rilevato che né la durata della lesione, l'età, il numero di cicli di FES settimanali né la durata del riscaldamento sono significativamente correlate con l'adattamento osseo trovato nello studio, non viene riportato alcun articolo, né menzionato il tipo di analisi fatta e dove è situata.

## **8. ETICA**

Lo studio di Frost et al. è specificato che è stato approvato da ciascuno dei comitati etici dei vari centri in cui è stato condotto e, a tutti i soggetti, è stato fatto firmare un documento in cui davano il consenso al trattamento e ai possibili rischi a cui erano sottoposti per partecipare all'esperimento.

### **8.1 SICUREZZA SISTEMA FES-CYCLING**

Dal punto di vista della sicurezza, un sistema FES-cycling risulta essere sicuro per i soggetti affetti da SCI: uno studio di *Hartkopp et al.* [31] ha analizzato e discusso i fattori di sicurezza che dovrebbe essere rispettati da un sistema per non incorrere in rischio di frattura per le ossa, prendendo ad esempio un caso di una persona che in seguito a dei test di massima forza sviluppata da un muscolo, ha avuto una frattura, nel periodo in cui si stava allenando con un sistema FES. Un primo fattore è non lavorare con un arto fisso in quanto le forze di contatto che possono agire sulle articolazioni possono essere nell'ordine di diverse volte il peso corporeo. Un secondo fattore è la corrente massima erogata dal sistema che nel caso dell'esercizio in cui si è verificata la rottura era di 800 mA, mentre nel caso della FES-cycling siamo ben al di sotto, con un massimo di 150 mA. Per diminuire la possibilità di spasmi, la frequenza è consigliato impostarla  $\leq 50$  Hz; comunque viene riportato che diversi dispositivi ora hanno dei sistemi di riconoscimento degli spasmi [22]. Bisogna inoltre evidenziare che la terapia FES non è adatta a tutti i possibili soggetti affetti da FES: nel caso di osteoporosi grave, ad esempio non è utilizzata. Per definire quando escludere certi soggetti, nello studio di Eser et al. condotto su 89 soggetti, è stato stabilito una soglia per il BMD del femore e tibia distale [4]. Ricordiamo inoltre che i dispositivi FES sono Apparecchiature Elettro-medicali e perciò coperte dalla normativa EN 60601-1 per la quale questi devono soddisfare tutta una di requisiti di sicurezza elettrica; rientrano anche nell'insieme dei Dispositivi Medici coperti dalla direttiva 93/42/CEE.

## 8.2 SICUREZZA pQCT

Per quanto riguarda invece la sicurezza riguardo la dose efficace ricevuta dai soggetti durante le scansioni con la pQCT, non c'è alcun rischio in quanto la dose efficace è davvero minima come è già stato indicato, nell'ordine di 1  $\mu$ Sv a scansione. Stando agli studi disponibili ad oggi, una dose efficace inferiore a 100 mSv sembra avere rischi trascurabili, se non averne proprio [32].

## 9. RIFERIMENTI E SITOGRAFIA

- [1] Frotzler A, Coupaud S, Perret C, Kakebeeke TH, Hunt KJ, Donaldson NN, Eser P. High-volume FES-cycling partially reverses bone loss in people with chronic spinal cord injury. *Bone*. 2008 Jul;43(1):169-176. doi: 10.1016/j.bone.2008.03.004. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18440891.
- [2] Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2020. PMID: 32119229.
- [3] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. 2007 Mar;22(3):465-75. doi: 10.1359/jbmr.061113. PMID: 17144789.
- [4] Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Wick L, Knecht H, Denoth J, Schiessl H. Relationship between the duration of paralysis and bone structure: a pQCT study of spinal cord injured individuals. *Bone*. 2004 May;34(5):869-80. doi: 10.1016/j.bone.2004.01.001. PMID: 15121019.
- [5] Biering-Sørensen F, Bohr HH, Schaadt OP. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur J Clin Invest*. 1990 Jun;20(3):330-5. doi: 10.1111/j.1365-2362.1990.tb01865.x. PMID: 2114994.

- [6] Dauty M, Perrouin Verbe B, Maugars Y, Dubois C, Mathe JF. Supralesional and sublesional bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Bone*. 2000 Aug;27(2):305-9. doi: 10.1016/s8756-3282(00)00326-4. PMID: 10913927.
- [7] Kiratli BJ, Smith AE, Nauenberg T, Kallfelz CF, Perakash I. Bone mineral and geometric changes through the femur with immobilization due to spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev*. 2000 Mar-Apr;37(2):225-33. PMID: 10850829.
- [8] Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec*. 1987 Sep;219(1):1-9. doi: 10.1002/ar.1092190104. PMID: 3688455.
- [9] Frost HM. On our age-related bone loss: insights from a new paradigm. *J Bone Miner Res*. 1997 Oct;12(10):1539-46. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1539. PMID: 9333113.
- [10] Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem. *Anat Rec*. 1990 Apr;226(4):403-13. doi: 10.1002/ar.1092260402. PMID: 2184695.
- [11] Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *Anat Rec*. 1990 Apr;226(4):414-22. doi: 10.1002/ar.1092260403. PMID: 2184696.
- [12] Leeds EM, Klose KJ, Ganz W, Serafini A, Green BA. Bone mineral density after bicycle ergometry training. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990 Mar;71(3):207-9. PMID: 2317139.
- [13] Bloomfield SA, Mysiw WJ, Jackson RD. Bone mass and endocrine adaptations to training in spinal cord injured individuals. *Bone*. 1996 Jul;19(1):61-8. doi: 10.1016/8756-3282(96)00109-3. PMID: 8830990.
- [14] BeDell KK, Scremin AM, Perell KL, Kunkel CF. Effects of functional electrical stimulation-induced lower extremity cycling on bone density of spinal cord-injured patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 1996 Jan-Feb;75(1):29-34. doi: 10.1097/00002060-199601000-00008. PMID: 8645435.

- [15] Pacy PJ, Hesp R, Halliday DA, Katz D, Cameron G, Reeve J. Muscle and bone in paraplegic patients, and the effect of functional electrical stimulation. *Clin Sci (Lond)* 1988;75:481–7.
- [16] Sloan KE, Bremner LA, Byrne J, Day RE, Scull ER. Musculoskeletal effects of an electrical stimulation induced cycling programme in the spinal injured. *Paraplegia*. 1994 Jun;32(6):407-15. doi: 10.1038/sc.1994.67. PMID: 8090549.
- [17] Lai CH, Chang WH, Chan WP, Peng CW, Shen LK, Chen JJ, Chen SC. Effects of functional electrical stimulation cycling exercise on bone mineral density loss in the early stages of spinal cord injury. *J Rehabil Med*. 2010 Feb;42(2):150-4. doi: 10.2340/16501977-0499. PMID: 20140411.
- [18] Eser P, de Bruin ED, Telley I, Lechner HE, Knecht H, Stüssi E. Effect of electrical stimulation-induced cycling on bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Eur J Clin Invest*. 2003 May;33(5):412-9. doi: 10.1046/j.1365-2362.2003.01156.x. PMID: 12713456.
- [19] Hangartner TN, Rodgers MM, Glaser RM, Barre PS. Tibial bone density loss in spinal cord injured patients: effects of FES exercise. *J Rehabil Res Dev*. 1994;31(1):50-61. PMID: 8035360.
- [20] Chen SC, Lai CH, Chan WP, Huang MH, Tsai HW, Chen JJ. Increases in bone mineral density after functional electrical stimulation cycling exercises in spinal cord injured patients. *Disabil Rehabil*. 2005 Nov 30;27(22):1337-41. doi: 10.1080/09638280500164032. PMID: 16321917.
- [21] Mohr T, Podenphant J, Biering-Sorensen F, Galbo H, Thamsborg G, Kjaer M. Increased bone mineral density after prolonged electrically induced cycle training of paralyzed limbs in spinal cord injured man. *Calcif Tissue Int*. 1997 Jul;61(1):22-5. doi: 10.1007/s002239900286. PMID: 9192506.
- [22] Dolbow JD, Dolbow DR, Gorgey AS, Adler RA, Gater DR. The effects of aging and electrical stimulation exercise on bone after spinal cord injury. *Aging Dis*. 2013 Feb 7;4(3):141-53. PMID: 23730530; PMCID: PMC3660124.

- [23] Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003;921:1-164, back cover. PMID: 15293701.
- [24] Ragnarsson KT, Sell GH. Lower extremity fractures after spinal cord injury: a retrospective study. Arch Phys Med Rehabil. 1981 Sep;62(9):418-23. PMID: 7283682.
- [25] Lazo MG, Shirazi P, Sam M, Giobbie-Hurder A, Blacconiere MJ, Muppidi M. Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. Spinal Cord. 2001 Apr;39(4):208-14. doi: 10.1038/sj.sc.3101139. PMID: 11420736.
- [26] Castello F, Louis B, Cheng J, Armento M, Santos AM. The use of functional electrical stimulation cycles in children and adolescents with spinal cord dysfunction: a pilot study. J Pediatr Rehabil Med. 2012;5(4):261-73. doi: 10.3233/PRM-2012-00221. PMID: 23411767.
- [27] Garland DE, Adkins RH, Kushwaha V, Stewart C. Risk factors for osteoporosis at the knee in the spinal cord injury population. J Spinal Cord Med. 2004;27(3):202-6. doi: 10.1080/10790268.2004.11753748. PMID: 15478520.
- [28] Ministero Della Salute Dipartimento Della Qualità, Direzione Generale Della Programmazione Sanitaria, Individuazione Dei Criteri Di Accesso Alla Densitometria Ossea Tecniche Principi Fisici Apparecchiature I Dei Livelli Di Assistenza E Dei Principi Etici Di Sistema Febbraio 2005, [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1171\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1171_allegato.pdf)
- [29] Braun MJ, Meta MD, Schneider P, Reiners C. Clinical evaluation of a high-resolution new peripheral quantitative computerized tomography (pQCT) scanner for the bone densitometry at the lower limbs. Phys Med Biol. 1998 Aug;43(8):2279-94. doi: 10.1088/0031-9155/43/8/020. PMID: 9725604.
- [30] <https://www.galileo-training.com/ch-english/products/p25/xct-3000.html>
- [31] Hartkopp A, Murphy RJ, Mohr T, Kjaer M, Biering-Sorensen F. Bone fracture during electrical stimulation of the quadriceps in a spinal cord injured subject. Arch Phys Med Rehabil 1998;79:1133–6.



- [32] Moorthy S. How Safe Are Radiation Doses in Diagnostic Radiology? A Historical Perspective and Review of Current Evidence. *Indian J Radiol Imaging*. 2021 Oct 6;31(3):653-660. doi: 10.1055/s-0041-1735927. PMID: 34790311; PMCID: PMC8590548.
- [33] Gorgey AS, Dolbow DR, Dolbow JD, Khalil RK, Castillo C, Gater DR. Effects of spinal cord injury on body composition and metabolic profile - part I. *J Spinal Cord Med*. 2014 Nov;37(6):693-702. doi: 10.1179/2045772314Y.0000000245. Epub 2014 Jul 7. PMID: 25001559; PMCID: PMC4231957.
- [34] Augat P, Gordon CL, Lang TF, Iida H, Genant HK. Accuracy of cortical and trabecular bone measurements with peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Phys Med Biol*. 1998 Oct;43(10):2873-83. doi: 10.1088/0031-9155/43/10/015. PMID: 9814524.
- [35] Sievänen H, Koskue V, Rauhio A, Kannus P, Heinonen A, Vuori I. Peripheral quantitative computed tomography in human long bones: evaluation of in vitro and in vivo precision. *J Bone Miner Res*. 1998 May;13(5):871-82. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.5.871. PMID: 9610752.
- [36] QTC e pQCT, Giuseppe Guglielmi, Giacomo Scalzo
- [37] <https://www.niams.nih.gov/health-topics/bone-mineral-density-tests-what-numbers-mean>
- [38] Haseltine KN, Chukir T, Smith PJ, Jacob JT, Bilezikian JP, Farooki A. Bone Mineral Density: Clinical Relevance and Quantitative Assessment. *J Nucl Med*. 2021 Apr;62(4):446-454. doi: 10.2967/jnumed.120.256180. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33310738; PMCID: PMC8049374.Scalzo
- [39] Moon JY, Hwang TS, Sim SJ, Chun SI, Kim M. Surface mapping of motor points in biceps brachii muscle. *Ann Rehabil Med*. 2012 Apr;36(2):187-96. doi: 10.5535/arm.2012.36.2.187. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22639742; PMCID: PMC3358674.

# Presentazione PowerPoint



## GLI EFFETTI DELLA FES SUI PARAMETRI OSSEI IN PAZIENTI AFFETTI DA SCI

Relatore:  
Cristiano Cuppini

Presentata da:  
Jacopo Pandolfi

## Analisi di un articolo scientifico

«High-volume FES-cycling partially reverses bone loss in people with chronic spinal cord injury» di Frotzler et al.



Figura 1: Prima pagina del paper di Frotzler et al. del 2008

# Qual è la problematica trattata

Persone affette da lesione completa del midollo spinale (SCI)



Perdita accelerata di tessuto osseo -> osteoporosi



Fratture femore e tibia



Figura 4 – Frattura Epifisi femorale

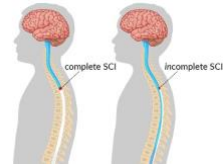


Figura 2 – differenza tra SCI completa e incompleta



Figura 3 – Aggravarsi dell'osteoporosi

## Obiettivo



Sfruttando come mezzo:  
Stimolazione Elettrica Funzionale (FES)



Ottenere:  
Inversione del tasso di perdita di tessuto osseo nelle gambe, per evitare future roture

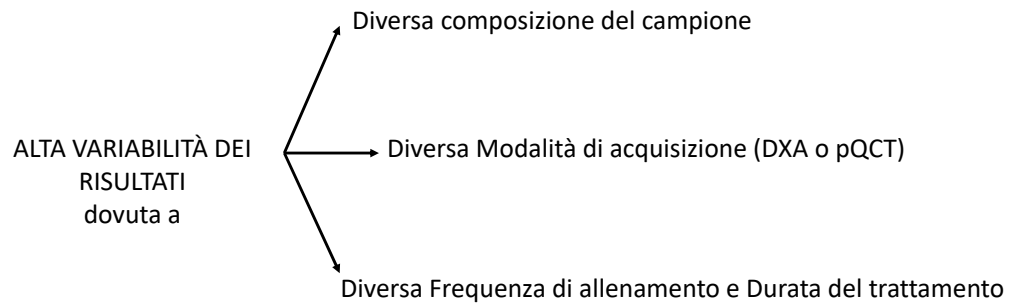


Verificando tramite:  
Misurazione dei parametri ossei e dei tessuti molli

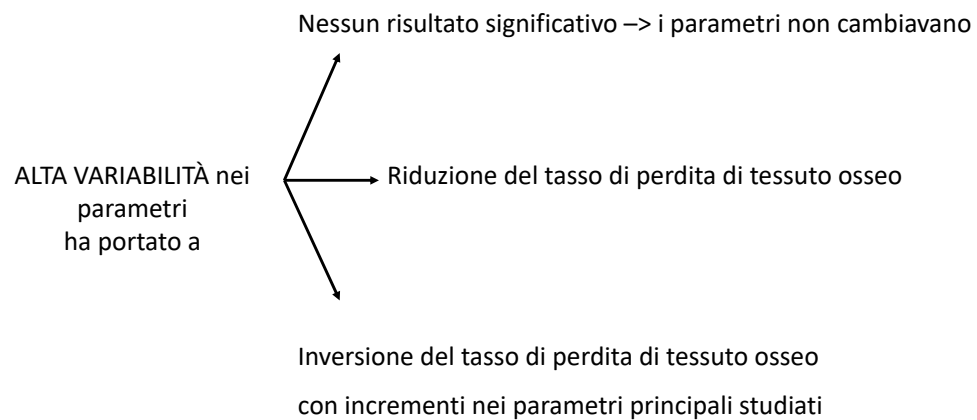


Figura 5: Esempio di dispositivo di FES-cycling

# Risultati degli studi in Letteratura



# Risultati degli studi in Letteratura



# Come è stato organizzato l'esperimento

Selezione accurata del campione da studiare

- Numero di campioni
- Criteri di inclusione
- Criteri di esclusione

Sistema per la FES

- Composto da un triciclo reclinato
- Installato a casa del soggetto
- Elettrodi applicati su diverse parti della gamba e del bacino



Figura 6: uno dei partecipanti all'esperimento mentre si sta allenando

# Come è stato organizzato l'esperimento



Durata trattamento superiore all'anno



Allenamento alla massima intensità possibile



Le misurazioni con la pQCT previste in tre momenti diversi

T1: prima dell'inizio del trattamento

T2: dopo sei mesi la fine del condizionamento muscolare

T3 : dopo ulteriori sei mesi

# Come è stato organizzato l'esperimento

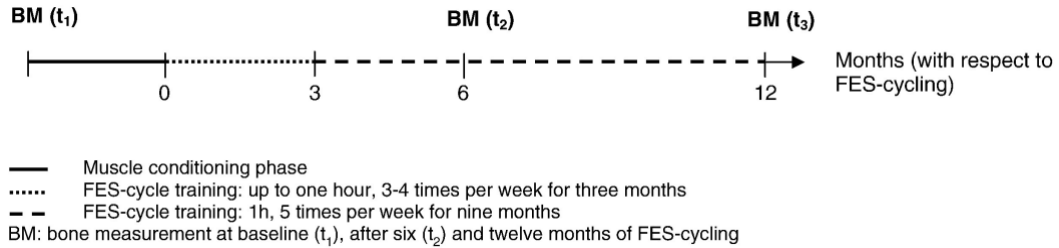


Figura 7: linea del tempo in cui sono mostrate le varie fasi dell'esperimento

## pQCT

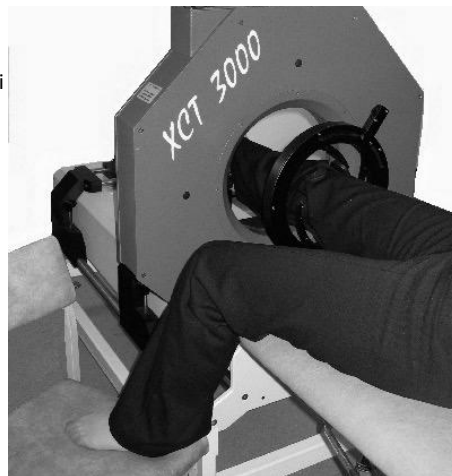
Uno dei primi studi ad utilizzare tale strumento per tale analisi

Vantaggi rispetto alla DXA, il gold standard

- Misurazioni volumetriche e NON proiettive
- Misure non influenzate dalla dimensione dell'osso
- Distinzione fra osso spugnoso e compatto
- Dose efficace minore

Svantaggi

- *Partial volume effect*
- Problemi nel calcolo dei parametri ossei corticali



# Risultati

Nell'epifisi femorale:

Densità minerale dell'osso spugnoso e totale (incremento) ↗ 😊

Area della sezione corticale (incremento) ↗ 😊

Nella diafisi femorale:

Densità minerale e spessore dell'osso corticale ↘ 😞

Contenuto minerale osseo ↘ 😞

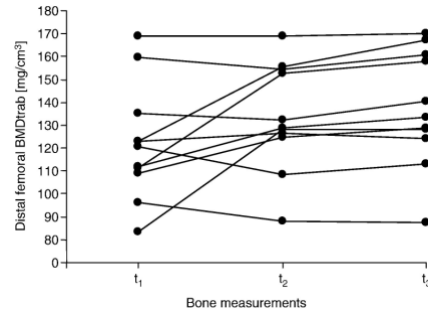


Figura 9 – Confronto della densità minerale dell'osso spugnoso nel tempo

# Risultati

Nell'epifisi femorale:

Densità minerale dell'osso spugnoso e totale (incremento) ↗ 😊

Area della sezione corticale (incremento) ↗ 😊

Nella diafisi femorale:

Densità minerale e spessore dell'osso corticale ↘ 😞

Contenuto minerale osseo ↘ 😞



Figura 10 – Composizione di un femore

# Risultati

Nella tibia:

Nessuna differenza significativa nei parametri ossei 😞

Diminuzione dell'area della sezione di grasso ↓ 😊

Correlazione tra diminuzione dell'area della sezione di grasso e aumento del picco di potenza in uscita 😊

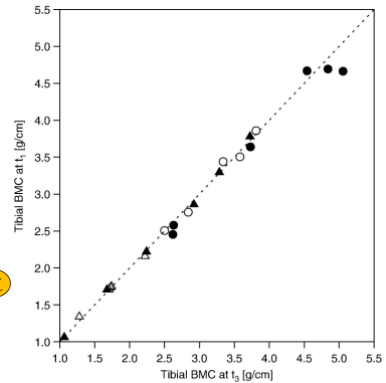


Figura 11 – Confronto tra il contenuto minerale osseo nella tibia prima del trattamento e alla fine

# Risultati

Nella tibia:

Nessuna differenza significativa nei parametri ossei 😞

Diminuzione dell'area della sezione di grasso ↓ 😊

Correlazione tra diminuzione dell'area della sezione di grasso e aumento del picco di potenza in uscita 😊



# Raccomandazioni e Limitazioni

---

➤ Almeno 9 mesi di trattamento per osservare degli effetti positivi sulla parte trabecolare

➤ Beneficio sul metabolismo dei grassi

➤ Qual è la dose ottima di trattamento?

➤ Qual è il motivo del diverso tempo di adattamento delle ossa alla terapia?  
Perché nella tibia non si sono riscontrati risultati?

➤ Periodi di trattamento più lunghi? Ma è solo una proposta

## Ringraziamenti

Grazie davvero a tutti per l'attenzione

Buon proseguimento