



Pietro Romeo<sup>1</sup> (foto)  
Sergio Gigliotti<sup>2</sup>  
Angela Notarnicola<sup>3</sup>  
Maria Cristina D'Agostino<sup>4</sup>  
Maria Chiara Vulpiani<sup>5</sup>  
Roberto Frairia<sup>6</sup>  
Paolo Buselli<sup>7</sup>  
Sara Messina<sup>7</sup>  
Bruno Corrado  
Ernesto Amelio<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Centro di Ricerca Applicata sulla Stimolazione Biofisica dei Tessuti Muscoloscheletrici, Istituto Ortopedico Galeazzi IRCCS, Milano; <sup>2</sup> Ortopedia ASL NA 1 Centro, Napoli; <sup>3</sup> Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Unità Operativa Complessa di Ortopedia e Traumatologia Azienda Ospedaliero Universitaria, Bari; <sup>4</sup> Unità di Terapia e Ricerca Onde d'Urto, Istituto Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI); <sup>5</sup> U.O.S. Medicina Fisica e Riabilitativa A.O. Sant'Andrea, Università degli Studi "Roma Sapienza"; <sup>6</sup> Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino; <sup>7</sup> U.O. Riabilitazione Specialistica ASST, Cremona; <sup>8</sup> Dipartimento di Sanità Pubblica, Università Degli Studi "Federico II", Napoli; <sup>9</sup> Servizio di Terapia con Onde d'Urto, Azienda Ospedaliera Integrata, Verona

Del Consiglio Direttivo della Società Italiana Terapia con Onde d'Urto (SITOD)

#### Indirizzo per la corrispondenza:

**Pietro Romeo**  
via E. Cernuschi, 59  
21100 Varese  
E-mail: romeo.p@libero.it

## Terapia con onde d'urto extracorporee nei disturbi del consolidamento osseo. Basi biologiche e raccomandazioni operative

*Extracorporeal shock wave therapy in bone healing disorders. Biological basis and operative applications*

### Riassunto

Nei disturbi del consolidamento osseo, l'efficacia della chirurgia può essere condizionata da varie complicanze. Tra le strategie non chirurgiche, la terapia con onde d'urto extracorporee (ESWT - *Extracorporeal Shock Wave Therapy*) rimanda al principio fisico della meccanotrasduzione, in base al quale, l'interazione molecolare tra l'impulso acustico e le strutture meccanosensibili delle cellule regola l'espressione genica di determinati fattori di crescita e sostanze pro angiogeniche. Tali prerogative conferiscono alle onde d'urto il significato traslazionale di terapia rigenerativa la cui efficacia nei trattamenti sull'osso dipende dalla corretta selezione dei pazienti, dal timing, dal rispetto di raccomandazioni operative e successive al trattamento.

**Parole chiave:** onde d'urto, fratture, pseudoartrosi, ritardi di consolidamento

### Summary

*In bone union disorders, the success of the surgical treatment can be influenced by many complications. Among non-surgical options, ESWT is based on the principle of mechanotransduction according to which the interaction between the acoustic pulse and the mechanosensitive structures of the cells causes the expression of selected growth factors and pro-angiogenic substances. According to these prerogatives shock waves can be considered as a regenerative therapy, which success in the treatment of bone union disorders depends on the accurate selection of the patients, the appropriate timing and the compliance with operative and postoperative recommendations.*

**Key words:** extracorporeal shock waves, fractures, non-unions, delayed unions

## Introduzione

Dall'osservazione causale di una reazione periostale nell'ala iliaca opposta al percorso del fronte d'onda in pazienti sottoposti a uro-litotripsia <sup>1</sup>, le iniziali applicazioni della ESWT nei disturbi del consolidamento osseo trovarono interpretazione in una risposta osteogenica secondaria alla disgregazione dei cristalli di idrossiapatite e alle microfratture trabecolari indotte dall'onda di pressione <sup>2</sup>. Successivamente, la ricerca di base ridimensionerà l'ipotesi meccanico-disgregante dell'onda d'urto in favore dell'assioma del *fracture healing without a fracture*, fondato sull'evidenza di proprietà bio-induttive e neo angiogeniche correlate alla sintesi di molecole chiave e growth factors tra cui il Nitric Oxide (NO), il *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), il *Proliferating Cell Nuclear Antigen* (PCNA), le *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP), il *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) <sup>3-5</sup>. Più recenti studi sulla differenziazione osteogenica, il reclutamento, la migrazione, l'homming e la replicazione delle staminali mesenchimali nei siti di lesione <sup>6-9</sup>, includono aspetti traslazionali nel campo della cell therapy e nell'ingegneria tissutale dei

bio-scaffolds<sup>10</sup>. La biologia delle onde d'urto richiama a un feed-back mecano-sensitivo che risponde al principio della meccanotrasduzione<sup>11</sup>, esempio di adattamento agli stimoli esterni asservito nell'osso alle funzioni del sistema lacuno-canicolare<sup>12</sup> e quindi alla capacità del tessuto di riconoscere e trasformare le variazioni di frequenza, ampiezza e durata dell'impulso acustico in *unità direzionali d'informazione biologica*<sup>13</sup>. Questi riguardano l'interazione con l'ultrastruttura del collagene, i flussi molecolari transmembrana e i pathways endocitoplasmatici regolatori delle funzioni nucleari<sup>14 15</sup>, con effetti positivi anche sulle caratteristiche strutturali e di resistenza meccanica dell'osso quali: il *peak load*, il *peak stress*, il modulo di elasticità e la densità minerale<sup>16-19</sup>.

## Fisica delle onde d'urto. Interazioni con la geometria e struttura del tessuto osseo

I dispositivi idonei per i trattamenti sull'osso emettono onde d'urto focalizzate che corrispondono ai parametri stabiliti dal Consensus Group per la ESWL (1997) e dalla International Electrochemical Commission [IEC 61846-1998]: elevata pressione di picco, (> 500 bar), rapido innalzamento della pressione (< 10 ns), breve durata (< 10 μs), ampio spettro di frequenza (16 Hz-20 Hz).

La perturbazione indotta dall'onda d'urto descrive una rapida ascesa della pressione atmosferica sino ai valori massimi per poi decrescere nei valori della pressione di tensione (Fig. 1). In questa fase avviene la transizione delle molecole d'acqua dei tessuti in bolle di cavitazione destinate all'implosione spontanea o secondaria all'impatto contro un'onda subentrante<sup>20</sup>. Le bolle di maggiori dimensioni (30 μm) implodono in maniera asimmetrica con un aumento della temperatura del gas interno, liberando micro-getti di vapore ad elevata velocità detti *jet streams* i cui effetti, sommati alle variazioni del fronte dell'onda,<sup>a</sup> producono lo shear stress di membrana da cui l'innesco di reazioni metaboliche endocitoplasmatiche<sup>21 22 15</sup>. L'onda d'urto è soggetta, per le diverse impedenze acustiche dei tessuti, a fenomeni di rifrazione, trasmissione, diffrazione e riflessione che, nell'insieme, incidono sulla quantità di energia rilasciata (Tab. I<sup>b</sup>). Nell'osso lungo, l'energia sarà maggiore in corrispondenza della prima corticale rispetto all'interfaccia cortico-midollare



**Figura 1.** Curva pressione/tempo di un'onda d'urto. (www.SITOD.it). Dal valore di riferimento della PA (1 Atm = 101,325 Pascal) il gradiente dell'onda raggiunge rapidamente (rise time 5-10 ns) i valori massimi della pressione al picco P + (10-100 Mpa). Segue il lento decremento (2000 nsec) della pressione sino ai valori sub-atmosferici della fase di tensione (10-20% di P Max). Il punto di caduta logaritmica del 50% della pressione massima a-6 dB, esprime la distribuzione media dei valori di pressione positiva nell'isobara ellissoide del volume focale.

mentre, un'inversione di polarità dell'onda presso la seconda corticale (effetto Hopkins), può indurre pressioni negative che, sommate alla pressione positiva di una successiva onda incidente, generano forze di tensione particolarmente elevate<sup>23</sup>. L'affastellamento delle lamelle corticali, l'elevato rapporto cortico/midollare e la profondità del segmento osseo possono causare, inoltre, perdite di energia cavitazionale calcolate tra il 50 e il 90%<sup>20 24</sup> condizionando, quindi, risposte terapeutiche meno efficaci. Sull'osso espantato la cavitazione è stata misurata dai 6 mm di profondità, per valori soglia di energia (EFD) di 0.068 mJ/mm<sup>2</sup> (11 Mpa) e sino a 2,5 cm per valori di EFD pari a 1,266 mJ/mm<sup>2</sup> (101 Mpa)<sup>25</sup>. Condizioni ottimali si avrebbero a 1 cm di profondità per energie pari a 0,462 mJ/mm<sup>2</sup> da cui la necessità, per ciascun tipo di generatore di onde d'urto, di erogare le alte energie<sup>(b)</sup>. Il numero, la frequenza e la distanza fra i trattamenti dipenderanno: dall'Energia totale (MJ o bar), comprensiva dell'energia nell'area focale a-6dB e dell'energia della semicurva di tensione, dalla Dose Totale (prodotto dell'Energia Totale per numero di colpi) e dalla Densità di Flusso Energetico (EFD = energy flux density) per unità di superficie (mJ/mm<sup>2</sup>)<sup>26 28</sup>.

<sup>a</sup> È la dimensione spaziale tra il punto di Pmax e il successivo rientro al valore della PA. Poiché la velocità di propagazione dell'onda d'urto nei tessuti è elevata (Tab. I) il fronte dell'onda avrà uno spessore di pochi micron (1,5-6 μ), coincidente con quello degli strati molecolari della membrana cellulare, soggetta per tale motivo a elevati gradienti di pressione.

<sup>b</sup> Il limite tra alte e le basse energie è fissato in 0,2 mJ/mm<sup>2</sup> di EFD nell'area focale e sostituisce la precedente distinzione in basse (da 0,08 mJ/mm<sup>2</sup> a 0,28 mJ/mm<sup>2</sup>), medie (da 0,28 mJ/mm<sup>2</sup> a 0,6 mJ/mm<sup>2</sup>), alte energie (oltre 0,6 mJ/mm<sup>2</sup>).

**Tabella I.** Impedenza acustica e velocità di propagazione di un'onda d'urto. La velocità di propagazione dell'onda acustica nei tessuti è di circa 1540 m/sec (riferimento alla velocità di propagazione nell'aria = 331 m/sec). In corrispondenza di due interfacce acustiche il fronte dell'onda subirà modificazioni per riflessione con rilascio di variabili quantità di energia riferita alla formula  $P_r = p_0 (Z_2 - Z_1) / (Z_2 + Z_1)$ .  $P_r$  è la pressione riflessa,  $P_0$  è la pressione atmosferica,  $Z_1$  and  $Z_2$  sono le impedenze acustiche (IA) tra i due mezzi.

Tessuto	Velocità propagazione suono (m/sec)	Impedenza acustica (10 <sup>3</sup> kg/m <sup>2</sup> sec)
Aria	331	427
Acqua	1483	1480
Cute	1540	1530
Tessuto adiposo	1540	1380
Muscolo	1540	1650
Sangue	1540	1620
Tessuti molli	1540	1630
Osso corticale	3600	6120
Osso midollare	1450	1450

## Onde d'urto e disturbi di consolidazione delle fratture. Evidenze dalla letteratura

Nel trattamento dei disturbi di consolidazione delle fratture, la chirurgia di revisione con innesto osseo autologo è considerata il gold standard. Tuttavia, la stimolazione biofisica indotta dai campi elettromagnetici pulsati (PEMF), dagli ultrasuoni pulsati a bassa intensità (LIPUS) e dalla ESWT<sup>29</sup> rappresenta una valida opzione terapeutica.

La ESWT ha un'efficacia sovrapponibile a quella della chirurgia<sup>30,31</sup>, non è invasiva, è ripetibile, ha scarsi effetti collaterali e poche controindicazioni, non è gravata da morbidità post trattamento. La validità della metodica, tuttavia, non è ancora supportata da sufficienti studi clinici con grado di raccomandazione A - livello 1, prevalendo studi di grado B (livello o III) e C (livello IV)<sup>32</sup>, mentre i giudizi di reale efficacia della terapia, anche socio-economica, sono contrastanti<sup>33,34</sup>.

Le fratture che non consolidano nei normali tempi previsti (6-8 mesi)<sup>35</sup>, che non mostrano segni radiografici di consolidamento per tre controlli mensili consecutivi, con difficoltà al carico, dolore alla pressione palpazione sul focolaio e mobilità preternaturale<sup>36</sup>, sono candidate al trattamento ESWT.

Le prime applicazioni delle onde d'urto nei disturbi del consolidamento osseo riportano percentuali di guarigione del 50-60%<sup>37,38</sup>. Solo una più approfondita conoscenza dei meccanismi d'azione della terapia permetterà, in seguito, l'ottimizzazione dei protocolli di trattamento e, soprattutto, la selezione dei pazienti laddove era stato osservato come certi fallimenti riguardassero le pseudoartrosi atrofiche o correlate alle displasie scheletriche. Si tratta di casistiche,

tuttavia, non ancora omogenee riguardo ai protocolli, al timing e la definizione dei criteri di guarigione<sup>39</sup>. Rompe et al.<sup>40</sup>, in uno studio *prospective case series* (livello II) di localizzazioni al femore e tibia, riportano percentuali di guarigione a 4 mesi del 72%. Con l'intento di escludere dalla casistica i ritardi di consolidazione suscettibili ancora di guarigione spontanea, e la variabilità di giudizio inter-operatore nell'analisi radiografica, lo study design fissa il timing di trattamento a 9 mesi dal trauma. Le medesime percentuali di successo sono riportate da Schaden et al.<sup>41</sup> (indagine retrospettiva, livello II). Lo studio riporta l'influenza positiva di alcuni accorgimenti come la somministrazione dell'energia in funzione dell'estensione del gap di lesione, necessariamente inferiore ai 5 mm, e dell'area cross sezionale del focolaio di frattura, la scelta di un accesso multiplanare, l'immobilizzazione post trattamento tranne che in presenza di osteosintesi stabile. Successive indagini<sup>42</sup>, riportano percentuali crescenti di successo proporzionali alla durata del follow up (68% a 6 mesi e 81% a 12 mesi) anche in pseudoartrosi atrofiche (0% a 3 mesi, 27% a 6 mesi, 75% a 12 mesi)<sup>43,44</sup>.

Il confronto tra ESWT e chirurgia osserva risultati sovrapponibili. Cacchio et al. (RCT) riportano percentuali di guarigione a 6 mesi rispettivamente del 70 e del 73%, con identiche percentuali a 24 mesi<sup>30</sup>. Altri studi osservano, nelle pseudoartrosi dello scafoide carpale, eguali risultati a 2, 6 e 12 mesi<sup>31</sup>. Il confronto è omogeneo sia riguardo il protocollo di trattamento nel gruppo ESWT (EFD, numero di colpi e numero di sedute) sia la tecnica chirurgica (Matti-Russe). Sovrapponibili anche i risultati a 6 mesi nel confronto tra ESWT e vite intra-midollare nelle localizzazioni prossimali diafisio-metatarsarie del V metatarso<sup>26</sup>.

La necessità di una maggior valenza statistica dell'analisi retrospettiva, di uniformare i criteri di selezione dei pazienti, le modalità operative e la valutazione dell'outcome terapeutico, ha prodotto l'elaborazione di metodi basati sull'analisi delle covarianti<sup>45,46</sup>. In particolare l'analisi Bayesiana della probabilità "a priori" che contempla la valutazione contemporanea, in un unico network, di una serie multidimensionale di dati utili a stabilire una relazione gerarchica, e predittiva, dei fattori in grado d'interferire sulle probabilità di guarigione di una non-union dopo ESWT.

Sono stati individuati quali fattori negativi: il numero di precedenti interventi chirurgici (bone grafting) e di trattamenti con onde d'urto, i traumi di natura occupazionale, le fratture esposte e infette, le union atrofiche e oligotrofiche<sup>47</sup> ma con possibilità di percentuali di guarigione sino all'87% nei trattamenti effettuati entro i 12 mesi dal trauma<sup>48</sup>.

Sono stati considerati fattori positivi: l'immobilizzazione post-trattamento sino a 12 settimane, la stabilità della frattura, intrinseca o dopo impianto di fissatore esterno per mobilità del focolaio oltre i 15°, le pseudoartrosi ipertrofiche, la sede anatomica (piede, tibia), una finestra terapeutica tra i 6 e gli 11 mesi dal trauma originario<sup>46</sup>.

## **Trattamento delle pseudoartrosi mediante ESWT. Modalità operative e raccomandazioni**

L'impiego della ESWT nelle pseudoartrosi ha un proprio razionale nella riattivazione dei processi di formazione del callo osseo mediata dall'espressione di molecole pro-angiogeniche, fattori di crescita e proteine morfogeniche dell'osso il cui incremento ematico è stato osservato dopo trattamento con le onde d'urto<sup>49</sup>.

Diverse variabili incidono sull'outcome terapeutico.

**Indicazioni e timing.** Le fratture che non consolidano o che non manifestano segni radiografici di consolidamento a 6 mesi dal trauma o dal trattamento iniziale, con dolore al carico o evocato alla presso palpazione, con mobilità preternaturale dopo 3-6 mesi dal trauma o dall'ultima procedura chirurgica, sono candidate al trattamento ESWT. La maggioranza degli studi fissa il timing ottimale per le ossa lunghe a 4-6 mesi, in assenza di segni di consolidamento in 3 corticali su 4 o di progressione radiografica dopo tre controlli mensili consecutivi<sup>30,31,39,41,42,44,46,50</sup>. Nelle localizzazioni alle ossa brevi il timing ottimale è a 3-4 mesi in assenza di segni radiografici (TC) di consolidamento. Non è stato ancora definito il ruolo predittivo della scintigrafia ossea<sup>51</sup>, mentre un esame RMN è indicato nelle pseudoartrosi del III prossimale dello scafoide carpale dove l'assenza di segnale è un elemento prognostico sfavorevole.

### **Esclusioni dal trattamento e selezione dei pazienti.**

Fratture patologiche da neoplasia, infezioni acute febbrili in atto, fratture epifisarie in soggetti con cartilagine di crescita attiva, gravidanza, portatori di determinati modelli di pacemaker, fratture in prossimità di tessuto nervoso e polmonare, gap di lesione oltre 0,5 cm.

Il trattamento può essere effettuato anche con di mezzi di sintesi in situ. La presenza di placche con viti potrebbe richiedere un maggiore impegno nell'individuazione delle finestre di accesso al focolaio di pseudoartrosi.

È richiesta la valutazione dei fattori di rischio correlati ai disturbi del consolidamento osseo: diabete, obesità, età, osteoporosi, artrite reumatoide, tabagismo, farmaci (corticosteroidi, anticoagulanti, fans somministrati per più di quattro settimane, alcool)<sup>53</sup>.

**Modalità operative.** Mobilità preternaturale oltre i 15° e gap di frattura oltre i 5 mm richiedono la preventiva stabilizzazione chirurgica mediante sintesi endomidollare o fissatore esterno. I livelli di energia da utilizzare, come la frequenza dei trattamenti dipendono dal tipo e dalla sede di lesione, dal generatore impiegato.

Sono consigliate da 1 a 4 sedute di terapia con frequenza media settimanale. Il numero di colpi necessari può variare da 2000 a 4000 per seduta (massimo 6000). L'impiego delle alte energie (EFD media 0,4 mJ/mm<sup>2</sup>) richiede il puntamento radiografico o ecografico in line o out line. L'area di trattamento dovrebbe comprendere il segmento osseo prossimale e distale alla frattura, la rima per tutta la sua l'estensione utilizzando apposite finestre d'ingresso e suddividendo la quantità di colpi da somministrare in numero di 1000 per cm lineare o, possibilmente, per l'intero volume del callo osseo previo studio TC<sup>53</sup>. Nei trattamenti delle ossa della mano e del piede può essere richiesta l'anestesia tronculare o per infiltrazione sottocutanea; la presenza di tessuto muscolare e/o adiposo rende il trattamento tollerabile anche senza anestesia.

È richiesta al medico operatore adeguata competenza tecnica specialistica o certificata da un training formativo<sup>29</sup> (Tab. II).

**Condotta post trattamento.** Immobilizzazione del segmento osseo con esclusione dal carico da 4 a 12 settimane in base al tipo e sede di lesione, estensione del gap interframmentario, stabilità intrinseca e allineamento meccanico.

**Criteri di avvenuta guarigione.** Assenza di dolore al carico e alla presso palpazione sul sito di lesione, assenza di dolore e di mobilità preternaturale alle manovre di stress indotto. Ripristino radiografico della continuità ossea con evidente consolidamento di 3 corticali su 4<sup>45,46,50</sup> dopo controlli seriati dalla 4<sup>a</sup> settimana sino alla 12<sup>a</sup> dal trattamento. L'approfondimento TC è richiesto nei casi dubbi,

**Tabella II.** Variabili correlate al trattamento ESWT nelle pseudoartrosi.

Fattori che influenzano la risposta dell'osso al trattamento ESWT
<b>Intrinseci al generatore</b> Focalizzazione e dimensioni focali Puntamento radiografico, ecografico (in-line, out-line), collimatore
<b>Intrinseci al tessuto (proprietà fisiche)</b> Densità - Impedenza acustica - Velocità di propagazione dell'onda
<b>Intrinseci alla patologia</b> Tipo di Lesione (A1 e A2 secondo Weber-Check) e Timing dal trauma o dall'ultimo trattamento Effettiva indicazione clinica
<b>Intrinseci al trattamento</b> Modalità operative Esperienza dell'operatore Trattamenti in associazione e consequenziali Impiego di protocolli di terapia condivisi e standardizzati

mediante RMN nel sospetto di insufficiente apporto vascolare. La guarigione completa è attesa a 4-6 mesi dal trattamento e la decisione di un ulteriore ciclo di terapia, o di trattamento chirurgico, è valutata dopo 8-12 settimane<sup>53</sup>.

## Bibliografia

- Graff J, Pastor J, Richter KD. *Effect of high energy shock waves on bony tissue*. Urol Res 1988;16:252-8.
- Valchanou VD, Michailov P. *High energy shock waves in the treatment of delayed and non union of fractures*. Int Orthop 1991;15:181.
- Wang CJ, Wang FS, Yang KD. *Biological effect of extracorporeal shockwave in bone healing: a study in rabbits*. Arch Orthop Trauma Surg 2008;128:879-84.
- Hausdorf J, Sievers B, Schmitt-Sody M, et al. *Stimulation of bone growth factor synthesis in human osteoblasts and fibroblasts after extracorporeal shock wave application*. Arch Orthop Trauma Surg 2011;131:303-9.
- Chen YJ, Wang CJ, Yang KD, et al. *Extracorporeal shock waves promote healing of collagenase-induced Achilles tendinitis and increase TGF-beta1 and IGF-I expression*. J Orthop Res 2004;22:854-61.
- Catalano MG, Marano F, Rinella L, et al. *Extracorporeal shockwaves (ESWs) enhance the osteogenic medium-induced differentiation of adipose-derived stem cells into osteoblast-like cells*. J Tissue Eng Regen Med 2017;11:390-9.
- Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, et al. *Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats*. J Orthop Res 2004 22:526-34.
- Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, et al. *Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia*. Circulation 2006;114:2823-30.
- Suhr F, Delhasse Y, Bungartz G, et al. *Cell biological effects of mechanical stimulations generated by focused extracorporeal shock wave applications on cultured human bone marrow stromal cells*. Stem Cell Res 2013;11:951-64.
- Muzio G, Martinasso G, Bains F, et al. *Key role of the expression of bone morphogenetic proteins in increasing the osteogenic activity of osteoblast-like cells exposed to shock waves and seeded on bioactive glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering*. J Biomater Appl 2014;29:728-36.
- Jaalouk DE, Lammerding J. *Mechanotransduction gone awry*. J Nat Rev Mol Cell Biol 2009;10:63-73.
- Burger EH, Klein-Nulend J, Smit TH. *Strain-derived canalicular flow regulates osteoclast activity in a remodelling osteon - a proposal*. J Biomech 2003;36:1453-60.
- Romeo P, Lavanga V, Pagani D, et al. *Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review*. Med Princ Pract 2014;23:7-13.
- Carcamo JJ, Aliaga AE, Clavijo E, et al. *Raman study of the shockwave effect on collagens*. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2012;86:360-5.
- Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, et al. *Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells*. Biochem Biophys Res Commun. 2001;287:648-55.
- Delius M, Draenert K, Al Diek Y, et al. *Biological effects of shock waves: in vivo effect of high energy pulses on rabbit bone*. Ultrasound Med Biol 1995;21:1219-25.
- Johannes EJ, Kaulesar Sukul DM, Matura E. *High-energy shock waves for the treatment of nonunions: an experiment on dogs*. J Surg Res 1994;57:246-52.
- Wang CJ, Yang KD, Wang FS, et al. *Shock wave treatment shows dose-dependent enhancement of bone mass and bone strength after fracture of the femur*. Bone 2004;34:225-30.
- Gerdesmeyer L, Schaden W, Besch L, et al. *Osteogenic effect of extracorporeal shock waves in human*. Int J Surg 2015;24(Pt. B):115-9.
- Ogden JA, Tóth-Kischkat A, Schultheiss R. *Principles of shock wave therapy*. Clin Orthop Relat Res 2001;387:8-17.
- Kuhn C, Angehrn F, Sonnabend O, et al. *Impact of extracorporeal shock waves on the human skin with cellulite: a case study of a unique instance*. Clin Interv Aging 2008;3:201-10.
- Moretti B, Amelio E, Notarnicola A; Consiglio Direttivo SITOD. *Le onde d'urto nella pratica medica*. Bari: WIP Edizioni 2010.
- Rompe JD. *Shock wave applications in musculoskeletal disorders*. Stoccarda: Thieme Edition 2001.

- <sup>24</sup> Russo S, Marlinghaus E, Amelio E, et al. *Le onde d'urto nel trattamento delle pseudoartrosi: valutazione clinica e sperimentale della risposta neo-osteo-angiogenetica*. GIOT 2000;26:S6-S12.
- <sup>25</sup> Hausdorf J, Lutz A, Mayer-Wagner S, et al. *Shock wave therapy for femoral head necrosis. Pressure measurements inside the femoral head*. J Biomech 2010;43:2065-9.
- <sup>26</sup> Furia JP, Juliano PJ, Wade AM, et al. *Shock wave therapy compared with intramedullary screw fixation for non-union of proximal fifth metatarsal metaphyseal-diaphyseal fractures*. J Bone Joint Surg Am 2010;92:846-54.
- <sup>27</sup> Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, et al. *Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanism and clinical efficacy*. Wound Rep Reg 2012;20:456-65.
- <sup>28</sup> European Society for Musculoskeletal Shockwave Therapy. *ISMST Guideline recommendation for the standardization of ESWT as a substitution of surgery in the field of orthopaedic medicine*. Izmir, June 1998.
- <sup>29</sup> Shoelles K, Snyder D, Kaczmarek J, et al. *The role of bone growth stimulating devices and orthobiologics in healing non union fractures*. Evidence Based Practice Center USA Department of Health and Human Services 2005.
- <sup>30</sup> Cacchio A, Giordano L, Colafarina O, et al. *Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions*. J Bone Joint Surg Am 2009;91:2589-97.
- <sup>31</sup> Notarnicola A, Moretti L, Tafuri S, et al. *Extracorporeal shock-waves versus surgery in the treatment of pseudoarthrosis of the carpal scaphoid*. Ultrasound Med Biol 2010;36:1306-13.
- <sup>32</sup> Zelle BA, Gollwitzer H, Zlowodzki, et al. *Extracorporeal shock wave therapy: current evidence*. J Orthop Trauma 2010;24:S66-70.
- <sup>33</sup> Biedermann R, Martin A, Handle G, et al. *Extracorporeal shock waves in the treatment of nonunions*. J Trauma 2003;54:936-42.
- <sup>34</sup> Button ML, Sprague S, Osama G, et al. *Economic evaluation of bone stimulation modalities: a systematic review of the literature*. Indian J Orthop 2009;43:168-74.
- <sup>35</sup> Longo UG, Trovato U, Loppini M, et al. *Tissue engineered strategies for pseudoarthrosis*. Open Orthop J 2012;6:564-70.
- <sup>36</sup> Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, et al. *A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopaedic surgeons*. J Orthop Trauma 2002;16:562-6.
- <sup>37</sup> Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, et al. *Influence of shock waves on fracture healing*. Urology 1992;39:529-32.
- <sup>38</sup> Rompe JD, Eysel P, Hopf C, et al. *Extracorporeal shockwave treatment of delayed bone healing. A critical assessment*. Unfallchirurg 1997;100:845-9.
- <sup>39</sup> Birnbaum K, Wirtz DC, Siebert CH, et al. *Use of extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in the treatment of non-unions. A review of the literature*. Arch Orthop Trauma Surg 2002;122:324-30.
- <sup>40</sup> Rompe JD, Rosendhal T, Schöllner C, et al. *High-energy extracorporeal shock wave treatment of nonunions*. Clin Orthop Relat Res 2001:102-11.
- <sup>41</sup> Shaden W, Fischer A, Sailer A. *Extracorporeal shock wave therapy of non-union or delayed osseous union*. Clin Orthop Relat Res 2001:90-4.
- <sup>42</sup> Wang CJ, Chen HS, Chen CE, et al. *Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves*. Clin Orthop Relat Res 2001:95-101.
- <sup>43</sup> Zhi-Hong, Xu Qing Jiang, Chen DY, et al. *Extracorporeal shock wave treatment in nonunions of long bone fractures*. Int Orthop 2009;33:789-93.
- <sup>44</sup> Vulpiani MC, Vetrano M, Conforti F, et al. *Effects of extracorporeal shock wave therapy on fracture nonunions*. Am J Orthop 2012;41:E122-7.
- <sup>45</sup> Elster EA, Stojadinovic A, Forsberg J, et al. *Extracorporeal shock wave therapy for non-union of the tibia*. J Orthop Trauma 2010;24:133-41.
- <sup>46</sup> Stojadinovic A, Kyle Potter B, Eberhardt J. *Development of a prognostic naive bayesian classifier for successful treatment of nonunions*. J Bone Joint Surg Am 2011;19:93:187-94.
- <sup>47</sup> Haffner N, Antonic V, Smolen D, et al. *Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) ameliorates healing of tibial fracture non-union unresponsive to conventional therapy*. Injury 2016;47:1506-13.
- <sup>48</sup> Kuo SJ, Su I, Wang CJ, et al. *Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in the treatment of atrophic non-unions of femoral shaft fractures*. Int J Surg 2015;24(Pt B):131-4.
- <sup>49</sup> Wang CJ, Yang KD, Ko JY, et al. *The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-β1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions*. Nitric Oxide 2009;20:298-303.
- <sup>50</sup> Alvarez RG, Cincere B, Channappa C, et al. *Extracorporeal shock wave treatment of non- or delayed union of proximal metatarsal fractures*. Foot Ankle Int 2011;32:746-54.
- <sup>51</sup> Czarnowska-Cubała M, Gwoździewicz K, Studniarek M, et al. *Predictive role of scintigraphy (BS) in bone union induction using extracorporeal shock wave treatment (ESWT)*. J Orthop 2013;29;10:70-3.
- <sup>52</sup> Copuroglu C, Calori GM, Giannoudis PV. *Fracture non-union: who is at risk?* Injury 2013;44:1379-82.
- <sup>53</sup> Shaden W. *Atti XVII Congress ISMST (International Society for medical Shockwave Treatments)*. Milano 2014.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.