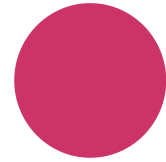


DEPARTMENT OF
INFORMATION
ENGINEERING

UNIVERSITY OF PADOVA



L'allenamento vibratorio nel paziente geriatrico:
meccanismi di traduzione dello stress meccanico in segnale biologico
utile nei processi di rimodellamento osseo

Relatore: Ch.mo Prof. Claudio Cobelli
Correlatore: Zimi Sawacha, Ph.D.

Laureando: Andrea Della Libera

Relazione Tirocinio presso

GLOBUS ITALIA SRL

Tutor aziendale: dott. Pierpaolo Lucchetta (CEO)

A.A. 2012-2013

Ai miei genitori

Indice

1 - Introduzione.....	1
1.1 - L'azienda.....	1
1.2 - Scopo del tirocinio.....	1
1.3 - Struttura della relazione.....	2
2 - Il tessuto osseo.....	4
2.1 - Introduzione.....	4
2.2 - Composizione, macrostruttura e microarchitettura.....	5
2.3 - Componente cellulare.....	9
2.4 - Biomeccanica dell'osso.....	10
2.4.1 - Aspetti generali.....	11
2.4.2 - Proprietà dei tessuti corticale e trabecolare.....	15
2.4.3 - Biomeccanica dell'articolazione del femore.....	19
2.5 - Il processo di rimodellamento osseo.....	22
2.5.1 - Il modello di Davy-Hart.....	23
2.5.2 - L'azione biologica del rimodellamento osseo.....	24
2.5.3 - Fattori ormonali.....	26
2.5.4 - <i>Signalling</i> : modelli biologici della traduzione.....	29
2.5.5 - <i>Signalling</i> : modelli matematici della traduzione.....	37
2.6 - L'osteoporosi.....	40
2.6.1 - Eziologia.....	41
2.6.2 - Sintomatologia.....	43
2.6.3 - Diagnosi.....	43
2.6.4 - Epidemiologia.....	44
3 - L'allenamento vibratorio.....	47
3.1 - Le vibrazioni.....	47
3.2 - Storia delle vibrazioni.....	51
3.3 - Efficacia dello stimolo ciclico intermittente.....	51
3.4 - L'applicazione delle vibrazioni in medicina geriatrica.....	55
3.5 - <i>WHOLE BODY VIBRATION</i> : uno studio pilota.....	57
4 - La pedana vibrante "GLOBUS PHYSIOPLATE".....	63
4.1 - Firmware/Software.....	65
4.2 - La marcatura CE e il Fascicolo Tecnico di prodotto.....	71
4.3 - Misura delle prestazioni.....	76
Bibliografia.....	81
Appendici.....	85

1 INTRODUZIONE

1.1 L'azienda

La **GLOBUS ITALIA s.r.l.**, presente nel mondo dello sport da 20 anni, offre una gamma completa di prodotti di valutazione motoria, di apparecchiature per l'elettrostimolazione ed elettromedicali di assoluto valore tecnico e scientifico.

Per raggiungere questi obiettivi ha creato fin dal 1983 un proprio **Centro di Ricerca (CRG)** per avere un'importante supporto scientifico e per ideare soluzioni moderne con tecnologie innovative.

Le esperienze condotte in questi anni hanno portato i **ricercatori CRG** a studiare in modo approfondito le problematiche dell'elettrostimolazione in ambito medico-riabilitativo, sportivo ed estetico nel più assoluto rispetto della fisiologia del corpo umano e della sicurezza di trattamento.

La **GLOBUS** è particolarmente orgogliosa del lavoro svolto e delle numerose collaborazioni esistenti con **Università ed Istituti di Ricerca di tutto il mondo**: ciò rappresenta non solo un riconoscimento del valore scientifico dell'attività ma soprattutto un forte stimolo a continuare in questa direzione.

1.2 Scopo del tirocinio

Negli anni che vanno dal 2004 al 2010 la GLOBUS ITALIA SRL ha sviluppato un nuovo prodotto che si differenzia notevolmente da quelli commercializzati finora per quanto riguarda la tipologia di trattamento applicata al soggetto. Tale prodotto, sotto il nome commerciale di **PHYSIOPLATE**, è una pedana vibrante interamente progettata e sviluppata dall'azienda basata sull'idea che vibrazioni meccaniche di una certa ampiezza e frequenza applicate in precise zone del corpo possono essere in grado di apportare numerosi benefici alla salute della persona.

Lo scopo del tirocinio all'interno dell'azienda è stato quello di:

- ✓ raccogliere e selezionare testi di letteratura scientifica relativi agli effetti delle vibrazioni meccaniche sul corpo umano;
- ✓ organizzare tali testi e altre informazioni in una documentazione organica e coerente al fine di ottenere un documento che possa essere utilizzato come validazione clinica;
- ✓ avvicinarsi alla certificazione di prodotto;
- ✓ studiare la macchina dal punto di vista hardware e software-firmware, partecipando attivamente allo sviluppo del prodotto.

Il presente documento svolge quindi una duplice funzione: se da una parte sarà parte integrante della certificazione del prodotto **PHYSIOPLATE** costituendone un requisito fondamentale e da cui non può prescindere, dall'altra risulterà come un prezioso strumento di *know-how* per l'azienda stessa, la quale potrà avere una comprensione più profonda ed accurata dei meccanismi che stanno alla base degli effetti prodotti dall'allenamento vibratorio.

1.3 Struttura della relazione

Come già accennato precedentemente l'allenamento vibratorio [d'ora in avanti AV] induce nell'organismo risposte adattive le quali producono numerosi benefici sia a livello locale che sistemico e che verranno analizzati più avanti. Tuttavia si è voluto focalizzare l'attenzione sullo studio delle risposte che un tessuto in particolare manifesta una volta sollecitato da queste vibrazioni: **il tessuto osseo del paziente geriatrico.**

Il perché di questa scelta è giustificato dalle seguenti ragioni:

- la persona anziana, a maggior ragione se di sesso femminile, è, più di ogni altro individuo, soggetta ad un pronunciato e progressivo indebolimento della propria struttura ossea dovuto a fattori fisiologici e/o patologici. Basti pensare al numero di persone che soffrono di osteoporosi e alle innumerevoli cadute e fratture ossee che si verificano ogni anno a carico di persone avanti con l'età. Un problema quindi di enorme rilevanza sociale;
- Il tasso di mortalità entro un anno dopo una frattura al femore nella popolazione over 80 può arrivare anche al 18%

- lo studio delle risposte adattive del tessuto osseo alla sollecitazione passive indotte dall'allenamento vibratorio permette di individuare delle strategie per rallentare il processo di osteoporosi.

Questa relazione è perciò strutturata come segue:

- 1. Il tessuto osseo**
- 2. Le vibrazioni meccaniche**
- 3. La pedana vibrante PHYSIOPLATE**
- 4. La certificazione di prodotto**
- 5. APPENDICI varie (raccolta di documenti, grafici e dati)**

I punti **1** e **2** rappresentano una base di partenza fisiopatologica e, attraverso una serie di considerazioni biomeccaniche e biochimiche supportate da studi in vitro, in vivo e da uno studio clinico randomizzato, giustificano l'utilizzo dell'allenamento vibratorio come strumento efficace per l'abbattimento del rischio osteoporotico (punto **3**)

Il punto **4** rappresenta la parte di sviluppo del prodotto in cui il sottoscritto ha partecipato attivamente contribuendo sia alla creazione di una nuova interfaccia utente sia nella condotta di alcuni test accelerometrici sul prodotto medesimo.

2 IL TESSUTO OSSEO

2.1 Introduzione

L'intero corpo umano è formato da diversi tipi di tessuto: questi tessuti biologici possono essere pensati alla stregua di **materiali compositi costituiti da un numero variabile di cellule legate ad una sostanza complessa denominata matrice extracellulare** (fig. 2.1).

Le cellule, costituendo il tessuto vivente vero e proprio, rappresentano la parte organica del tessuto mentre la matrice extracellulare rappresenta la parte inorganica. Quest'ultima è costituita da un intreccio di eteropolisaccaridi¹ e di proteine fibrose² nel quale vengono trattenute quantità elevate di liquido interstiziale, prevalentemente acqua.

La matrice extracellulare è molto importante poiché funge da collante, lubrificante ed ammortizzatore d'urti. Tuttavia non svolge solamente la funzione di stabilizzazione tissutale ma anche un complesso ed attivo ruolo nella trasmissione di segnali molecolari.

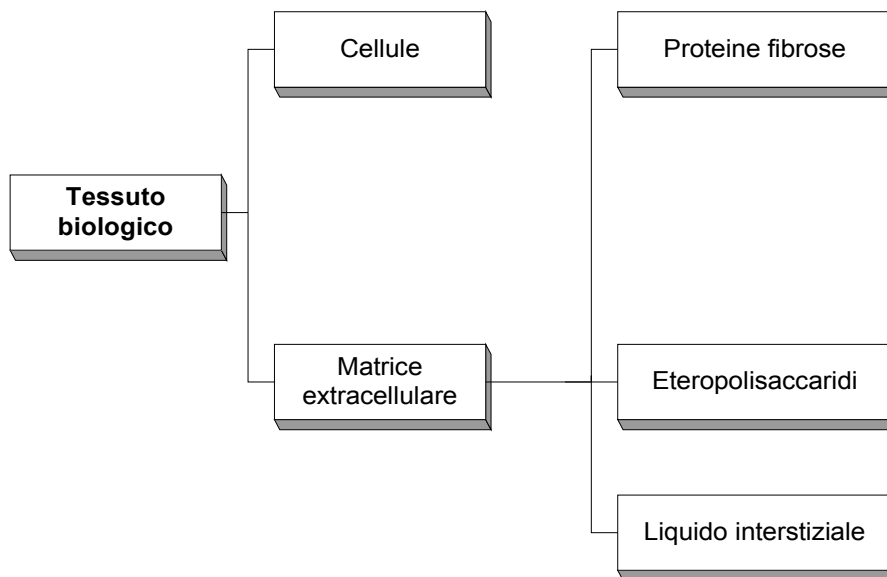


fig. 2.1 Composizione dei tessuti biologici

1 Macromolecole organiche composte da proteine legate a zuccheri

2 Ne sono esempi il *collagene* e l'*elastina*

I tessuti biologici vengono generalmente divisi in quattro categorie: muscolare, nervoso, epiteliale e connettivo. Il tessuto osseo è un tipo particolare di tessuto connettivo che, a differenza degli altri, si distingue per la durezza e per le caratteristiche di resistenza alla pressione, alla trazione e alla torsione. Queste proprietà sono dovute alla presenza nella matrice extracellulare di elevate quantità di cristalli di sali minerali.

Il tessuto osseo rappresenta il fondamentale costituente delle ossa, ovvero di organi rigidi che sostengono le diverse parti corporee e ne permettono il reciproco movimento, e che proteggono gli organi interni; si trova anche nei denti, dei quali forma la dentina e il cemento. **Il tessuto osseo, inoltre, svolge un ruolo essenziale nell'omeostasi³ del calcio**, essendo il principale "serbatoio" dell'organismo in cui questo minerale si accumula (sotto forma di fosfati di calcio), e dal quale può essere rilasciato in condizioni di necessità.

2.2 Composizione, macrostruttura e microarchitettura

Il tessuto osseo è formato da cellule caratteristiche, chiamate *osteociti*, e da una *matrice extracellulare* composta sia da una parte organica (in cui a sua volta si distingue una parte fibrosa ed una parte amorfa) che da una parte inorganica. Questa parte inorganica rappresenta la parte minerale dell'osso, quella che conferisce rigidità e durezza al tessuto e consiste essenzialmente di cristalli aghiformi di *idrossiapatite* $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$.

3 Capacità di un organismo di mantenere costanti le condizioni chimico-fisiche interne anche al variare delle condizioni ambientali esterne. E' un concetto dinamico di ricerca continua del miglior equilibrio possibile tra prestazioni e stabilità dell'organismo.

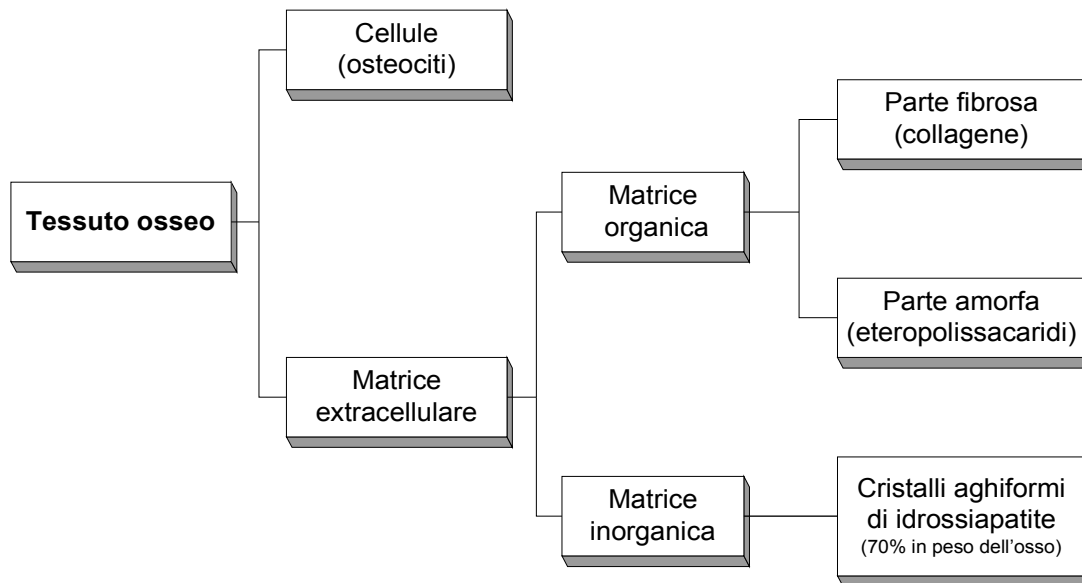


fig. 2.2 Composizione del tessuto osseo

Come messo in evidenza dalla fig. 2.2, l'idrossiapatite rappresenta ben il 70% del peso totale dell'osso. Altri costituenti della matrice minerale sono il fosfato di calcio, carbonato di calcio e, in ultima, fosfato di magnesio e fluoruro di calcio.

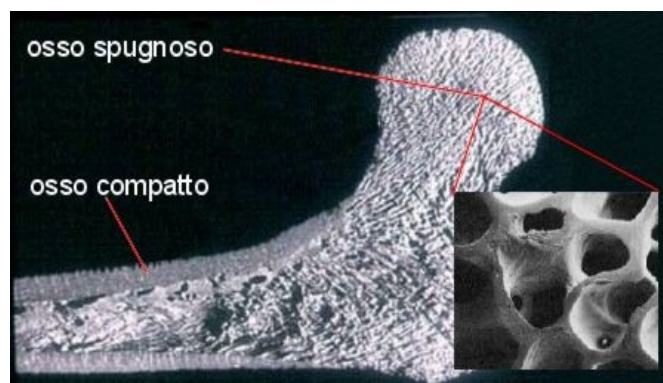


fig. 2.3 Sezione di un femore umano e particolare del tessuto osseo spugnoso

Dal punto di vista strutturale macroscopico si possono distinguere due tipi di tessuto osseo: l'*osso compatto*, che appare come una massa solida e continua, e l'*osso spugnoso*, che possiede un aspetto alveolare e dove si riconoscono le tipiche trabecole ossee (fig. 2.3).

Dal punto di vista microscopico le dimensioni e la disposizione delle fibre di collagene individuano invece due varietà di tessuto osseo: *fibroso* e *lamellare*. Mentre il primo è caratterizzato dalla

presenza di fibre di collagene che si intrecciano in tutte le direzioni e rappresenta solo una piccola percentuale del tessuto totale, il secondo, il *tessuto osseo lamellare*, è la forma più diffusa di tessuto osseo e costituisce la quasi totalità dell'osso compatto e buona parte dell'osso spugnoso. Nel tessuto osseo lamellare le fibre di collagene e gli osteociti sono organizzati in strati ordinati e sovrapposti e formano le cosiddette *lamelle ossee* che, a seconda della disposizione, danno luogo al *tessuto lamellare semplice*, caratterizzato da un numero limitato di lamelle parallele tra loro, ed al *tessuto lamellare osteonico*, caratterizzato da lamelle disposte in modo concentrico attorno ad un canale centrale, detto *canale di Havers*, nel quale è contenuto un vaso sanguigno. Un gruppo di 8-10 lamelle centrate intorno al canale di Havers costituisce l'unità fondamentale del tessuto lamellare, funzionalmente indipendente dalle unità circostanti, e denominata *osteon*. Gli osteoni si associano normalmente tra loro formando lunghe strutture cilindriche, il cui asse longitudinale tende a disporsi parallelamente alle linee di forza cui l'osso è soggetto (figg. 2.4-2.5)

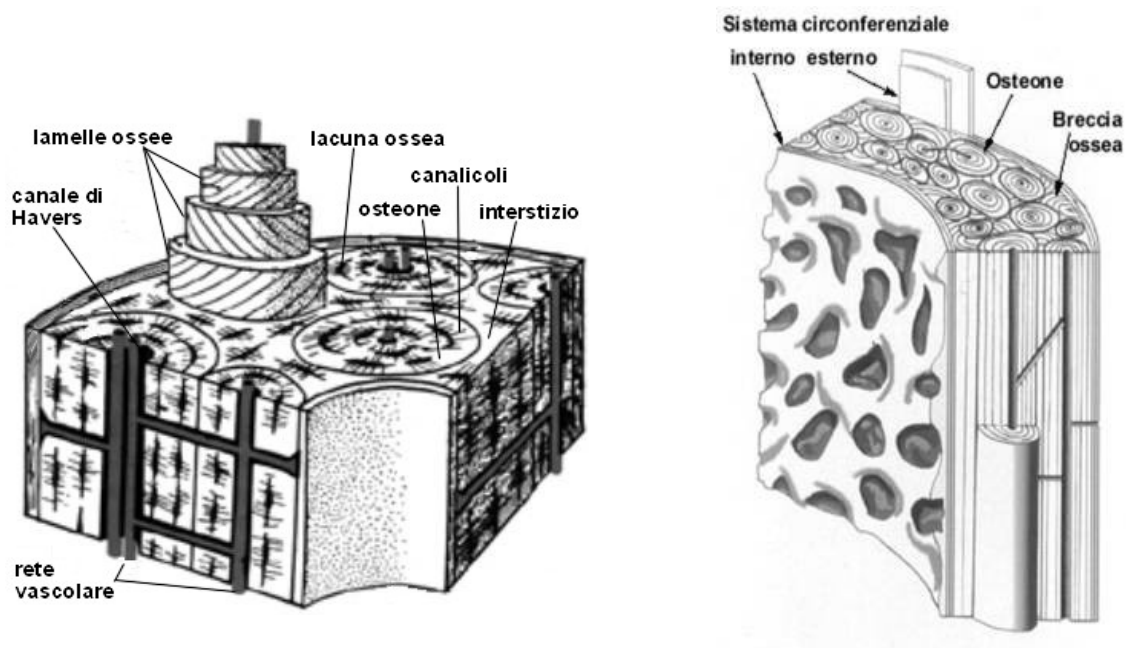


fig. 2.4 Struttura dell'osso: ricostruzione tridimensionale di una porzione di osso compatto della diafisi⁴ di un osso lungo.

4 Nelle ossa lunghe (es. il femore) si riconoscono una parte centrale cilindrica allungata, detta *diafisi*, e due estremità allargate, dette *epifisi*.

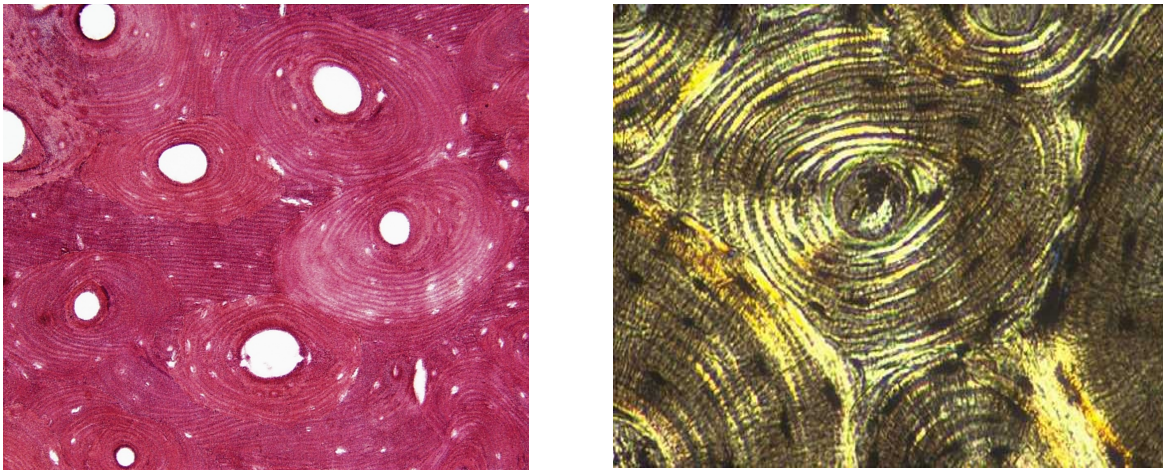


fig. 2.5 Fotografie al microscopio ottico del tessuto lamellare osteonico: si distinguono chiaramente le strutture circolari, ovvero le lamelle centrate intorno al canale di Havers.

Il quadro strutturale dell'osso è completato dalle cosiddette *lacune ossee*, piccole cavità della matrice minerale che contengono gli osteociti. Dalle lacune ossee si diramano in tutte le direzioni, i *canalicoli ossei*, che mettono in comunicazione le lacune vicine, appartenenti sia alla stessa lamella che alle lamelle contigue (figg. 2.4, 2.6).

Le lacune e i canalicoli ossei costituiscono un sistema continuo di cavità ramificate all'interno dell'osso che permette gli scambi metabolici e gassosi tra il sangue che scorre nei vasi contenuti nel tessuto e le cellule.



fig. 2.6 Microfotografia di un osteone dove si distinguono molto bene le lacune e i canalicoli.

Riprendendo il grafico di fig. 2.2 , dalla composizione passiamo alla struttura dell'osso.

Riassumendo abbiamo:

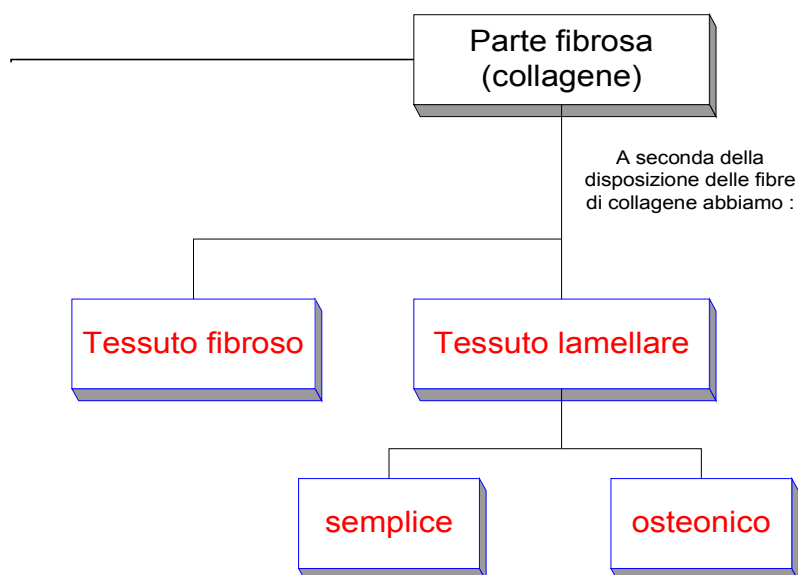


fig. 2.7 Struttura del tessuto osseo

Come detto in precedenza la quasi totalità dell'osso è formata da tessuto lamellare: il tessuto fibroso infatti è il primo ad essere deposto sia durante lo sviluppo che nei processi riparativi, e viene poi rapidamente riassorbito e rimpiazzato con tessuto osseo di tipo lamellare.

2.3 Componente cellulare

La componente cellulare del tessuto osseo è caratterizzata essenzialmente da tre tipi di cellule: gli *osteoblasti*, che generano la matrice ossea, gli *osteociti*, che presiedono l'attività metabolica, e gli *osteoclasti* che degenerano la matrice ossea.

Osteoblasti

Gli osteoblasti sono le cellule deputate alla sintesi della matrice intercellulare del tessuto osseo e alla sua mineralizzazione. La loro morfologia cambia a seconda della loro dislocazione. Nel tessuto osseo lamellare la loro forma è ellissoidale con l'asse maggiore orientato parallelamente alle fibre collagene mentre nel tessuto osseo non lamellare la loro forma è globulare. Gli osteoblasti depongono le sostanze sintetizzate, di natura filamentosa, grazie a processi di escitosi.

Osteociti

Gli osteociti rappresentano la popolazione di cellule che vive all'interno del tessuto osseo. Essi sono totalmente circondati dalla matrice mineralizzata ma la presenza di trabecole fa sì che gli osteociti possano avere prolungamenti citoplasmatici atti a creare una fitta rete all'interno del tessuto. Le trabecole ospitano, quindi, delle vere e proprie giunzioni citoplasmatiche atte a favorire gli scambi metabolici proprio perché la principale attività degli osteociti è quella metabolica.

Osteoclasti

Gli osteoclasti sono elementi cellulari che hanno il compito di degradare la matrice del tessuto osseo, sono cioè cellule preposte al riassorbimento del tessuto. Il tessuto osseo è, infatti, un tessuto dinamico capace di modificare la propria morfologia. Appare quindi chiaro che, per poter differenziare la forma, il tessuto deve essere rimodellato aggiungendo o togliendo parti della matrice mediante l'azione degli osteoclasti.

Il fenomeno del *rimodellamento osseo* verrà analizzato a parte, e con maggior dettaglio, più avanti.

2.4 Biomeccanica dell'osso

Lo scopo di questo paragrafo e dei seguenti è quello di mettere in evidenza gli aspetti meccanici del tessuto osseo e di dare una giustificazione teorica-pratica dell'elevato numero di fratture che si verificano in età senile, soprattutto a carico del sesso femminile. Dopo aver trattato le differenze tra il tessuto corticale e quello trabecolare e aver messo in correlazione le proprietà strutturali dell'osso con fattori quali la densità ossea, il sesso e l'età, verrà proposta un'analisi matematica del carico cui è soggetto un femore umano durante la normale condizione di deambulazione al fine di mostrare come il nostro tessuto osseo debba sopportare quotidianamente e senza sosta tensioni e carichi di notevole entità.

2.4.1 Aspetti generali

Quando delle forze esterne sono applicate ad un qualsiasi oggetto solido, questo oggetto si deforma e le sue dimensioni cambiano rispetto a quando era in riposo. Nello stesso tempo all'interno dell'oggetto si sviluppano delle forze. Il cambiamento relativo di dimensioni in un certo punto viene detto *deformazione* e l'intensità delle forze interne (forza/area) *tensione*. Quando un osso è soggetto a forze esterne queste tensioni e deformazioni si propagano attraverso tutta la struttura e possono variare anche in maniera complessa. Per evitare questi tipi di difficoltà le considerazioni a seguire si baseranno su una struttura regolare, soggetta ad un carico, sotto condizioni note e ben definite.

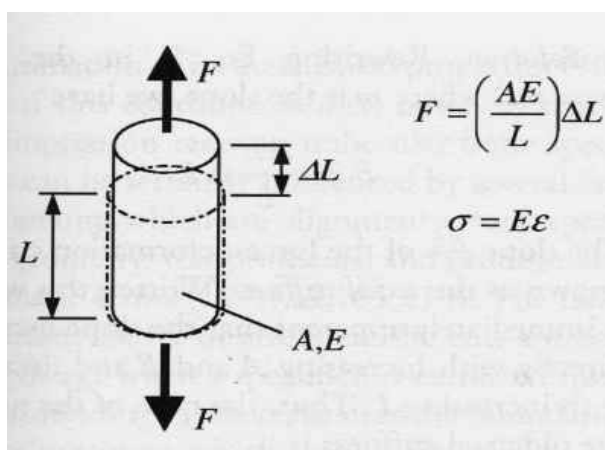


fig. 2.8a

In fig. 2.8a una barra cilindrica di lunghezza L e di sezione costante A è soggetta esclusivamente ad una forza esterna di trazione di tipo monoassiale longitudinale. Nel momento in cui il carico è applicato il cilindro comincia a stirarsi. Questa situazione può essere descritta per analogia dall'equazione che sottende all'allungamento di una molla:

$$F = kx \quad (1)$$

dove F è la forza applicata, x il cambiamento in lunghezza o elongazione della molla, e k è la costante elastica della stessa. Invertendo questa semplice relazione ($x = F/k$) si nota facilmente

come, data una forza esterna applicata, con una molla molto rigida (k molto alto) l'elongazione x che ne deriva è di lieve entità. La relazione analoga per l'allungamento del cilindro è:

$$\Delta L = \frac{FL}{AE} \quad (2)$$

dove ΔL è l'elongazione del cilindro, L la lunghezza originale, A l'area della sezione trasversale, F la forza ed E è una costante (che sarà definita in seguito) che descrive se il materiale è rigido o flessibile. Possiamo tracciare ora un grafico per rappresentare il comportamento strutturale della barretta cilindrica. In un caso pratico dove la barretta cilindrica rappresenta un campione di osso umano, il test produrrebbe la seguente figura:

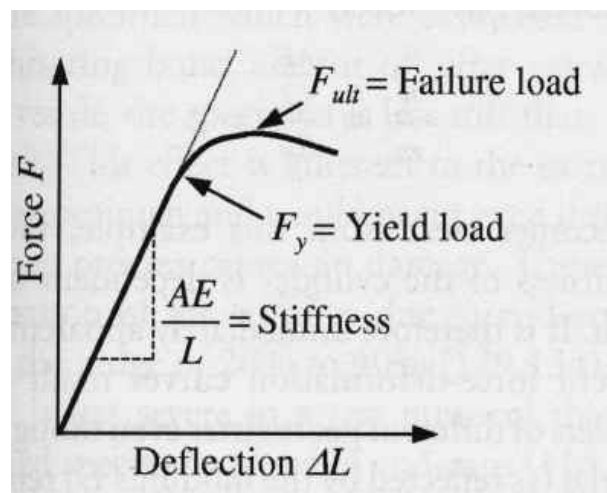


fig. 2.8b

dove si riconosce l'esistenza di una regione lineare (conosciuta anche come *regione elastica*⁵) seguita da una regione non-lineare dove avviene lo snervamento⁶ (*yield*) del materiale e c'è un riarrangiamento interno dell'intera struttura. Dopo lo snervamento la deformazione è di tipo non-

5 Il comportamento elastico è caratterizzato da: 1) biunivocità della relazione tensione-deformazione; 2) assenza di fenomeni dissipativi, ovvero un processo di carico-scarico non induce deformazioni permanenti e/o tensioni residue; 3) assenza di dissipazione di energia, il lavoro meccanico svolto durante il processo di carico viene immagazzinato sotto forma di energia elastica e totalmente restituito nella fase di scarico. Da non confondere infine i concetti di lineare ed elastico: l'elasticità può essere sia di tipo lineare che non-lineare. Nel caso particolare della barretta cilindrica (o dell'osso umano) la regione elastica è di tipo lineare.

6 Improvviso cedimento della struttura interna di un materiale sottoposto a forti sollecitazioni di trazione.

elastico finché non sopraggiunge la frattura (*failure*), conseguenza inevitabile dell'incapacità del materiale a sopportare ulteriormente il carico applicato. E' importante sottolineare che qui la curva forza-elongazione rappresenta il comportamento della struttura ed è tipica di un certo materiale di lunghezza L e sezione A : come si desume dalla (2) differenti valori di questi parametri caratteristici produrrebbero differenti curve! Per fornire quindi una rappresentazione standardizzata del comportamento meccanico del materiale (contrapposta al comportamento strutturale) si preferisce disegnare una curva normalizzata nota come curva di tensione-deformazione (fig. 2.8c) :

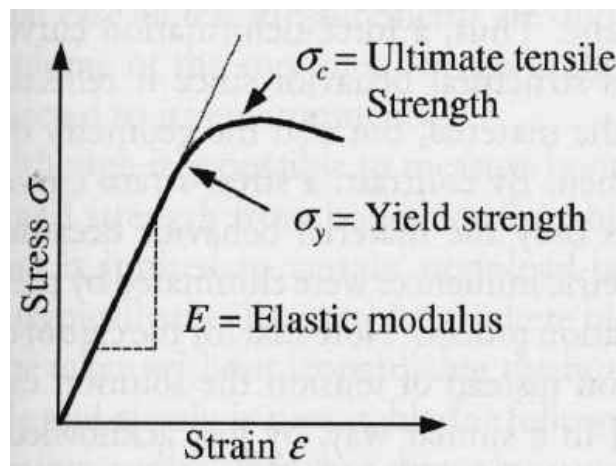


fig. 2.8c

Questa curva normalizza la relazione forza-elongazione (ovvero elimina l'influenza della geometria del materiale considerato, nella fattispecie il cilindro) dividendo la forza applicata (F) per l'area della sezione trasversale (A) e l'elongazione (ΔL) per la lunghezza originaria (L)

Ponendo cioè:

$$\frac{(\Delta L)}{L} = \epsilon \quad \text{e} \quad \frac{F}{A} = \sigma$$

possiamo riscrivere la (2) in termini di tensione(σ)-deformazione(ϵ) : $\sigma = \sigma(\epsilon)$

$$\sigma = E\epsilon \quad (3)$$

La (3) rappresenta quindi il legame costitutivo tra tensione e deformazione **nel caso di una barretta cilindrica sottoposta a trazione monoassiale di tipo longitudinale**⁷.

Dimensionalmente parlando, come si vede dalla (3), l'unità di misura della tensione σ è N/m² o Pascal (Pa): nella pratica si ha a che fare tuttavia con multipli del Pascal (MPa o GPa) visti l'ordine di grandezza dei carichi normalmente applicati. Per quanto riguarda invece la deformazione ε questa è una quantità adimensionale, poiché rappresenta il rapporto tra l'elongazione subita e la lunghezza originaria, due quantità ovviamente omogenee tra di loro.

In una curva tensione-deformazione (fig. 1.9) la pendenza E della regione elastica lineare viene definita modulo: dimensionalmente parlando ha la stessa unità di misura della tensione, cioè MPa o GPa. Si vuole sottolineare ancora una volta l'importanza di due tensioni σ_y e σ_c , la prima detta tensione di snervamento in corrispondenza della quale viene irreversibilmente danneggiata la struttura meccanica interna del materiale con conseguente perdita delle proprietà elastiche, e la seconda definita come tensione limite o tensione di frattura, per cui sopraggiunge appunto la frattura del materiale, conseguenza macroscopica ed irreversibile dell'incapacità del materiale a sopportare un carico troppo elevato.

Da notare infine che la tipologia di curve tensione-deformazione ci permette di paragonare differenti materiali sia in termini della pendenza della curva (modulo E) che considerando queste due tensioni particolari. A titolo di esempio il modulo dell'acciaio è circa 10 volte quello dell'osso corticale, mentre la tensione di rottura, sempre dell'acciaio, è 5 volte maggiore.

⁷ Nella realtà il legame costitutivo elastico ha generalmente natura tensoriale $\sigma = D\varepsilon$: infatti si ha a che fare con tensioni applicate su tre superfici differenti, e ciascuna tensione è sua volta esprimibile mediante le tre componenti cartesiane calcolate rispetto ad un sistema di riferimento prescelto. σ ed ε sono perciò tensori di ordine 2 (nella loro rappresentazione matriciale indicano matrici quadrate di ordine 3, quindi di 9 elementi in totale), D invece è un tensore del quarto ordine (81 componenti!) chiamato tensore di deformabilità. Come si vede le cose sono molto più complicate ma esulano dagli scopi di questa trattazione per cui si è scelto di limitarsi a considerare il caso elastico lineare monoassiale al solo fine di introdurre i concetti generali di tensione, deformazione e modulo e che saranno più che sufficienti per comprendere i concetti che seguiranno. Ecco quindi perché la (3) è stata scritta in forma scalare e non vettoriale.

2.4.2 Proprietà dei tessuti corticale e trabecolare

Come già visto in precedenza il tessuto osseo mineralizzato costituisce la maggior parte dell'osso sia corticale che trabecolare. Ci sono tuttavia differenze notevoli nella loro organizzazione strutturale. Nell'osso corticale sono presenti i canali *haversiani*, contenenti vasi sanguigni o nervi ed il tessuto osseo è depositato secondo strati cilindrici attorno a questi canali. Al contrario nell'osso trabecolare i canali *haversiani* non esistono ed il tessuto viene depositato in strati longitudinali. Si è ritenuto a lungo che questa differenza nella composizione microstrutturale, in combinazione con le piccole dimensioni delle trabecole, portasse il tessuto trabecolare ad essere meno rigido e forte rispetto alla controparte corticale. Tuttavia recenti studi sembrano indicare che le proprietà strutturali potrebbero essere molto simili.

Tessuto osseo corticale

Molti sono i fattori che influenzano le proprietà del tessuto osseo. Una di queste è la velocità con cui si applica il carico. Campioni di tessuto osseo caricati molto rapidamente esibiscono un incremento del modulo elastico. Materiali di questo tipo, per i quali le caratteristiche di tensione-deformazione dipendono dalla velocità di applicazione del carico, sono detti *viscoelastici*. Un altro fattore determinante è la quantità, in percentuale, di contenuto liquido: intuitivamente un osso che contiene più acqua, a parità di carico applicato e di velocità di applicazione dello stesso, subirà una deformazione maggiore.

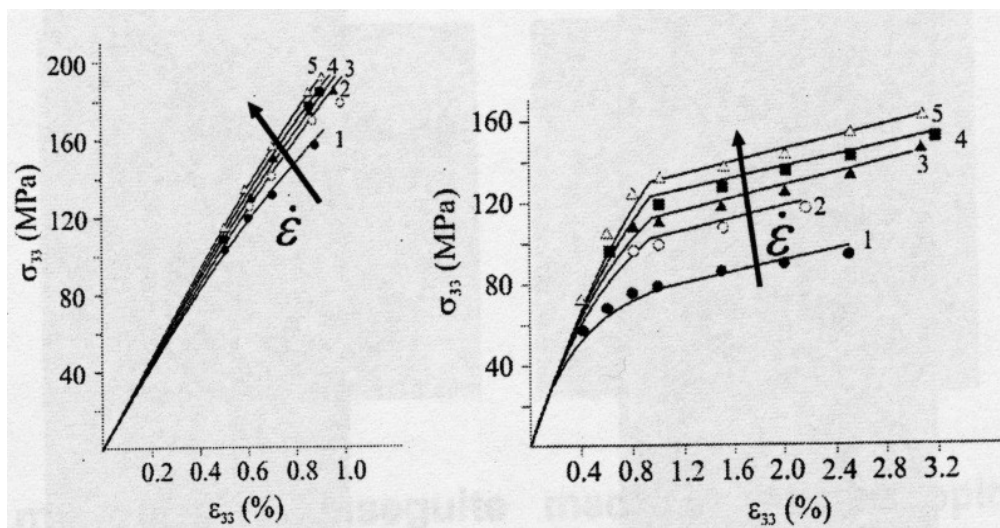


fig. 2.9 Curve tensione-deformazione misurate in corrispondenza di differenti valori per il contenuto liquido (maggior contenuto liquido a destra) e di differenti velocità di deformazione (misurate in secondi): (1) 10^{-5} , (2) 10^{-4} , (3) 10^{-3} , (4) 10^{-2} , (5) 10^{-1}

La fig. 2.9 mette appunto in evidenza il diverso comportamento meccanico di due tessuti ossei con contenuto liquido differenti: considerando infatti una velocità di applicazione di carico intermedia, si vede come nel tessuto osseo a maggior contenuto liquido (a destra) una tensione applicata di 70 MPa induce una deformazione di circa lo 0,8%, mentre nella figura a sinistra (osso meno acquoso) la stessa tensione produce una deformazione inferiore allo 0,2%.

La biomeccanica dell'osso corticale è anche fortemente dipendente dall'orientamento della microstruttura ossea rispetto alla direzione di carico. Molti studi hanno infatti dimostrato che l'osso corticale è più duro e rigido in direzione longitudinale (ovvero secondo la disposizione degli osteoni) rispetto alla direzione trasversale. Le ossa lunghe perciò sono in grado di sorreggere più efficacemente il carico lungo il loro asse principale. Ecco che si viene dunque a configurare un'altra proprietà del tessuto osseo: un materiale le cui proprietà e caratteristiche dipendono dalla direzione di analisi sono detti materiali *anisotropi*.

Una conseguenza diretta dell'anisotropia, il fatto cioè che le misure che vengono effettuate su di un campione di questo tipo siano fortemente dipendenti dalla direzione, assieme al carattere

viscoelastico, fanno del tessuto osseo un tessuto molto complesso che per essere univocamente caratterizzato e identificato necessita di molti parametri (si noti infatti come nei grafici della figura 1.9 sia la tensione che la deformazione abbiano come pedice 33, le curve qui rappresentate si riferiscono cioè ad una direzione ben precisa, cfr. nota 7 pag. 14). Nella tabella seguente si riportano i valori di tensione di frattura relativi all'osso corticale di un femore umano adulto sia in direzione longitudinale che trasversale, distinguendo nello stesso tempo sia tensioni di trazione che di compressione.

Modalità di carico	Tensione di frattura (MPa)
Longitudinale:	
Trazione	133
Compressione	193
Trasversale:	
Trazione	51
Compressione	133

tabella 2.1 Tensioni di frattura dell'osso corticale femorale di uomo adulto

Analizzando la tabella si ricavano le seguenti osservazioni:

1. la tensione di compressione è maggiore di quella di trazione in entrambi i casi (longitudinale e trasversale).
2. I valori trasversali sono tutti inferiori a quelli longitudinali.

Longitudinale	GPa	17.0
Trasversale	GPa	11.5

tabella 2.2 Moduli dell'osso corticale femorale di uomo adulto

La tabella 2.2 che riporta i moduli elastici dell'osso corticale femorale umano relativamente alle due direzioni principali di analisi conferma ulteriormente le conclusioni di cui si è appena detto; si

noti come il modulo longitudinale superiori di ben il 50% quello trasversale. Le proprietà dell'osso corticale subiscono inoltre un declino con l'avanzare dell'età (fig. 2.10). Considerando un intervallo di età compreso tra 20 e 90 anni vediamo come sia la tensione di snervamento che il modulo elastico diminuiscano del 2% circa ogni decade esponendo la persona a maggiori rischi di frattura.

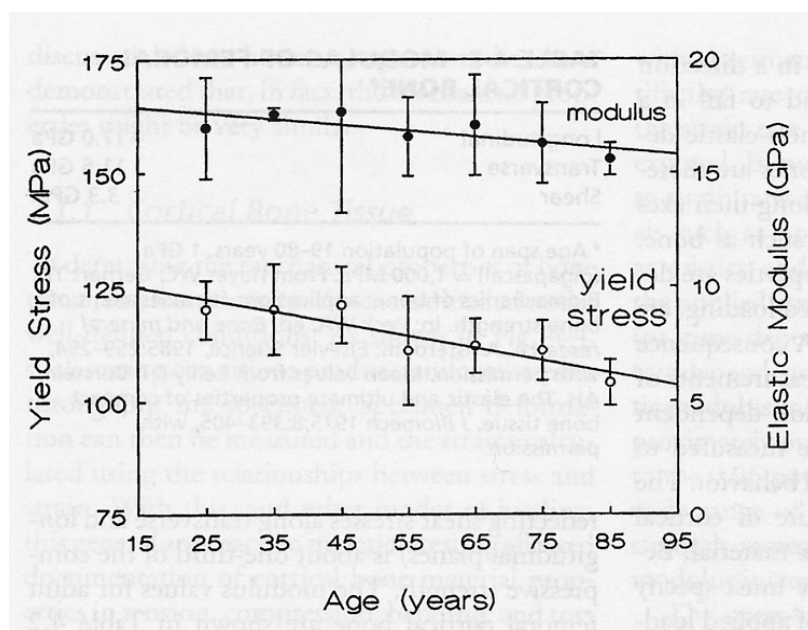


fig. 2.10 Le proprietà dell'osso in funzione dell'età

Tessuto osseo trabecolare

Le proprietà meccaniche del tessuto osseo trabecolare sono di più difficile investigazione rispetto allo studio dell'osso corticale. Ciò è dovuto sia alle dimensioni relativamente piccole delle trabecole che alla loro forma irregolare: queste particolarità rendono praticamente impossibile l'impiego di test ingegneristici standard per stabilire le proprietà meccaniche del tessuto.

E' necessario quindi ricorrere a tecniche alternative. L' analisi ad elementi finiti (FEA⁸) in congiunzione con la tecnica ad ultrasuoni ha dato esiti molto attendibili e sorprendenti negli ultimi anni: con un buon margine d'errore si può affermare infatti che i valori di tensione e modulo per il caso dell'osso trabecolare sono inferiori rispetto a quello corticale di appena il 10%. Questa differenza non può essere spiegata tuttavia solo con differenze nella mineralizzazione dell'osso e suggerisce quindi che l'organizzazione stessa delle trabecole gioca un ruolo fondamentale.

2.4.3 Biomeccanica dell'articolazione del femore

Il seguente paragrafo ha lo scopo di analizzare dal punto di vista qualitativo e quantitativo il meccanismo della deambulazione soffermandosi sull'articolazione del femore (e della gamba in generale) al fine di capire quali forze sono in gioco e quale sia la loro entità. E' stata scelta questa articolazione perché come si può anche intuire senza avere una preparazione medica è quella che in tutto l'apparato scheletrico è maggiormente sollecitata essendo questa deputata alla deambulazione e quindi a sostenere il peso del nostro corpo. Meno banale invece è quanto questa articolazione è sottoposta a sforzo ed è proprio intenzione del paragrafo seguente dimostrare come con semplici calcoli di meccanica la consistenza effettiva di questo sforzo sia molto lontana da quello che l'intuito potrebbe far pensare in una prima analisi.

Con riferimento alla fig. 2.11 formuliamo le seguenti ipotesi di lavoro:

8 Per **FEA** (*Finite Element Analysis – Metodo degli elementi finiti*) si intende una tecnica di meccanica computazionale usata per ottenere soluzioni approssimate di problemi di valori al contorno di tipo ingegneristico. Problemi di questo genere sono problemi matematici in cui una o più variabili indipendenti devono soddisfare una o più equazioni differenziali. L'idea di fondo, semplificando la questione, è quella di trattare un materiale continuo come composto da un numero finito di elementi. Ovviamente maggiori saranno gli elementi approssimanti (leggi: elementi più piccoli) maggiormente ci si avvicinerà alla natura continua del materiale e alla bontà dei risultati ottenuti.

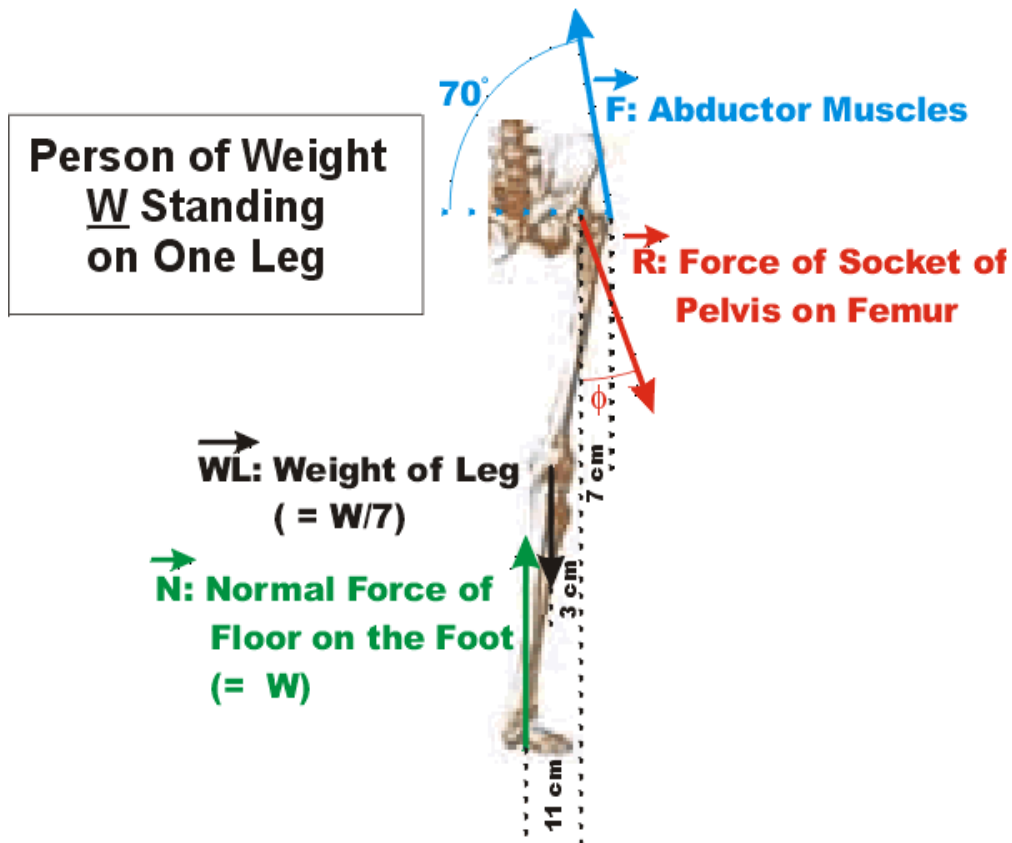


fig. 2.11 Schema delle forze in gioco durante la deambulazione

- La persona ha un peso W
- La forza normale N agente sul piede è, in modulo, uguale a W dal momento che essa è la reazione vincolare del pavimento al peso del corpo stesso.
- F è la forza agente dai muscoli abduttori sulla testa del femore e rilievi sperimentali hanno dimostrato che agisce con un angolo di 70° rispetto all'orizzontale
- WL è il peso della gamba che normalmente è circa $1/7$ del peso della persona
- R è la forza agente dalla cavità acetabolare del bacino sulla testa del femore.

Dal momento che tutto il sistema è in equilibrio le sommatorie di tutte le forze agenti e dei momenti applicati devono essere nulle, ovvero in forma scalare:

$$\sum F_H = 0$$

$$\begin{aligned}\sum F_V &= 0 \\ \sum \tau &= 0\end{aligned}$$

dove τ indica il momento delle forza, H e V rispettivamente la componente orizzontale e verticale della forza presa in esame.

Le componenti orizzontali delle forze sono quindi:

$$\sum F_H = F \cos(70) - R_H$$

mentre quelle verticali sono:

$$\sum F_V = F \sin(70) - R_V - \frac{W}{7} + W$$

Per quanto riguarda l'analisi dei momenti potremmo prendere qualsiasi punto come riferimento ma per comodità sceglieremo il punto dove la forza R è esercitata dal bacino sulla testa del femore. La sommatoria di tutti i momenti applicati risulta quindi:

$$\sum \tau = F \sin(70)7 + \left[\frac{W}{7} \right] 3 - W11$$

Le precedenti equazioni sono state scritte utilizzando le componenti verticale ed orizzontale della forza **R**, cioè **R_H** e **R_V**. La forza R risultante sarà quindi, in modulo, :

$$R = \sqrt{R_H^2 + R_V^2}$$

Risolvendo le equazioni si ha che:

$$\mathbf{F = 1,6 W}$$

$$\mathbf{R = 2,4 W}$$

mentre l'angolo ϕ : $\tan(\phi) = R_H/R_V$ è:

$$\phi = 0.23 \text{ rad} = 13^\circ$$

Conclusioni

Dalla precedente analisi vediamo che l'entità della forza **R** esercitata dal plesso pelvico sulla testa del femore è molto elevata, quasi due volte e mezza il peso della persona. Anche la forza **F** esercitata sul trocantere dai muscoli abduttori è notevole, poco più di una volta e mezza il peso corporeo. Queste due forze sono dirette in direzioni quasi opposte l'una all'altra e distano tra di loro solo 7 cm. Ciò dimostra come la parte superiore del femore sia soggetta ad intense forze di compressione e di sollecitazioni trasversali. E' chiaro quindi come sia fondamentale che il tessuto osseo posseda una sana e robusta microarchitettura interna al fine di garantire un congruo assorbimento delle forze cui è soggetto.

2.5 PARTE II - Il processo di rimodellamento osseo

Tutte i sistemi del corpo umano sono soggetti ad un continuo processo di rinnovamento per mantenere i propri tessuti vitali e funzionali. Il tessuto osseo non fa eccezione.

In particolar modo quest'ultimo deve essere in grado di resistere sempre in maniera adeguata alle sollecitazioni meccaniche alle quali viene sottoposto: a questo scopo il tessuto osseo neoformato risulta più efficace rispetto al tessuto più vecchio.

Il rimodellamento osseo è pertanto un costante processo di riassorbimento e di rinnovo tessutale il cui scopo è principalmente la salvaguardia dell'efficienza meccanica dello scheletro e la prevenzione dei danni da affaticamento.

2.5.1 Il modello di DAVY-HART

Sebbene i meccanismi intimi di questo processo non siano ancora tutti conosciuti, è possibile comunque delinearne con sufficiente precisione le varie fasi. Una rappresentazione abbastanza semplice ma non per questo meno completa e autorevole del processo di rimodellamento ci viene data dal cosiddetto modello di Davy-Hart che si riporta qui sotto in fig. 2.12.

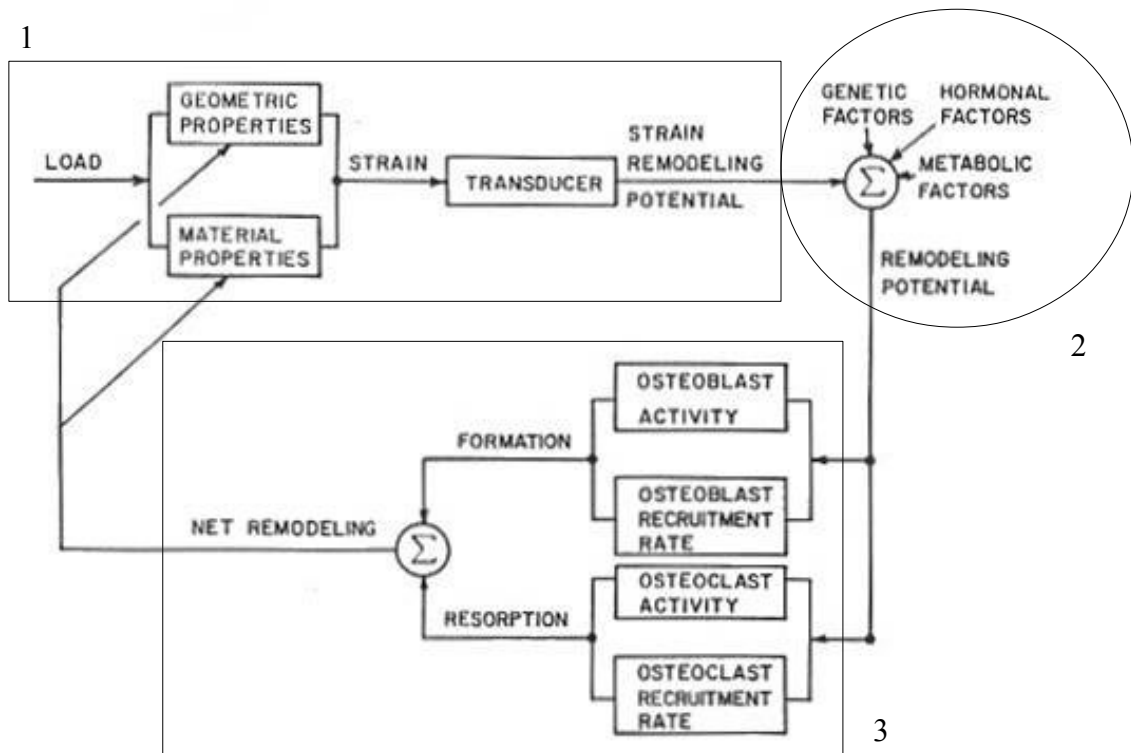


fig. 2.12 Modello di Davy-Hart del rimodellamento osseo

In questo modello si possono riconoscere tre differenti aree o fasi, ciascuna delle quali gioca un ruolo parimenti importante. Leggendo il grafico infatti partendo da sinistra in alto identifichiamo le seguenti macro-aree:

1. La presenza di un carico esterno che insiste sulla struttura ossea genera, attraverso particolari meccanismi di traduzione, un primo potenziale di rimodellamento.
2. A questo potenziale vanno a sommarsi altri fattori di tipo genetico, ormonale, metabolico. Questa somma, ovviamente di tipo pesato, genera il potenziale di rimodellamento finale

3. Dopo due fasi di cosiddetto *signalling* la terza e ultima fase consiste nella vera e propria azione biologica e biochimica da parte delle cellule deputate a questo compito.

Delle 3 fasi sopra descritte sarà analizzata a fondo e in dettaglio la fase 1, ovvero quella particolare fase di *signalling* deputata alla traduzione del carico meccanico sulla struttura ossea in un segnale biologico utile.

L'intenzione è quella di fornire una trattazione del segnale di *signalling* sotto due aspetti diversi:

1. uno di tipo quantitativo prettamente ingegneristico dove si cercherà di proporre un modello matematico
2. uno di tipo qualitativo dove invece saranno analizzati gli aspetti biologici e biochimici del processo, cercando comunque di restare ad un livello di approfondimento coerente con gli intenti di questa relazione.

Ciò detto si preferisce quindi adottare un processo del tipo bottom-up partendo cioè ad analizzare il processo dalla fine per poi soffermarsi appunto sulla prima fase.

2.5.2 L'azione biologica del rimodellamento

Gli attori principali del rimodellamento osseo sono le unità strutturali definite BMUs (Basic Multicellular Units).

Le BMUs sono costituite dalle cellule del tessuto osseo (osteoclasti, osteoblasti ed osteociti) e dalla sostanza fondamentale circostante, tenute insieme da tessuto connettivo altamente mineralizzato, ma quasi privo di collagene. Queste unità funzionali corrispondono anatomicamente agli osteoni.

Il rimodellamento osseo si verifica in focolai distinti attivi da 4 ad 8 mesi. Esso viene separato in cinque fasi:



- 1) **Quiescenza** : durante questa fase il tessuto è a riposo dal punto di vista funzionale: è il periodo tra un ciclo e l'altro di rimaneggiamento
- 2) **Attivazione** : comincia a verificarsi ad opera di vari fattori il reclutamento degli osteoclasti. Le cellule della zona di confine hanno l'importante ruolo di ritirarsi per permettere l'accesso degli osteoclasti alla matrice ossea. Nell'inizio del ciclo di rimodellamento hanno probabilmente importanza le microfratture.
- 3) **Riassorbimento** : gli osteoclasti cominciano a scavare una cavità ossea (lacuna di Howship): durante tale fase rivolgono l'orletto striato verso la zona riassorbita. Queste cellule presentano una pompa protonica che, riducendo il pH extracellulare, rende possibile l'azione degli enzimi litici lisosomiali che funzionano in ambiente acido.
- 4) **Inversione** : nelle parti più profonde della lacuna gli osteoclasti multinucleati vengono rimpiazzati da elementi mononucleati e, successivamente, compaiono pre-osteoblasti che si trasformeranno nelle cellule mature ad attività secretiva.
- 5) **Formazione** : gli osteoblasti secernono nella cavità uno strato di matrice ossea (tessuto osteoide) che andrà incontro progressivamente di matrice ossea (tessuto osteoide) che andrà incontro progressivamente di osteoide si verifica la deposizione di sali minerali che continua anche dopo la fine della formazione della matrice.

fig. 2.13 Schematizzazione del processo di rimodellamento

Di seguito un'altra rappresentazione artistica del processo di rimodellamento.



fig. 2.14 Altra schematizzazione del processo

Nell'età adulta queste 5 fasi vengono a creare un cosiddetto equilibrio dinamico dove il tasso di deposizione di nuovo tessuto è paragonabile a quello a quello di demolizione; nella fase puberale e adolescenziale l'equilibrio è spostato verso la deposizione di nuovo tessuto per permettere la crescita dell'individuo e infine nell'anziano è la fase demolitiva quella che prende il sopravvento causando un deficit biologico prima e meccanico poi all'intera struttura ossea che in alcuni casi patologici può degenerare in una vera e propria malattia denominata osteoporosi e a cui si farà cenno più avanti

2.5.3 Fattori ormonali

Tra gli ormoni che giocano un ruolo fondamentale nel metabolismo osseo si distinguono gli ormoni calciotropi e quelli attivi a livello sistemico:

ORMONI CALCOTROPI: regolano specificatamente l'omeostasi del calcio

PARATORMONE

Il paratormone (PTH) è un ormone di natura peptidica. Viene secreto dalle paratiroidi, quattro ghiandole endocrine situate nel collo, sulla faccia dorsale della tiroide.

Il paratormone, insieme alla calcitonina, è adibito all'omeostasi degli ioni calcio e fosforo. Questi due minerali, oltre ad essere i principali costituenti delle ossa e dei denti, permettono la contrazione muscolare, la trasmissione degli impulsi nervosi, la coagulazione del sangue ed il normale svolgimento di numerose reazioni metaboliche. E' quindi fondamentale che la loro concentrazione rimanga relativamente costante durante tutto l'arco della giornata.

Effetto sul metabolismo osseo:: stimola il riassorbimento osteoclastico

CALCITONINA

La calcitonina è un ormone polipeptidico secreto dalla tiroide. Insieme al paratormone è essenziale per l'omeostasi degli ioni calcio e fosforo.

La calcitonina agisce a livello osseo e renale, esercitando funzioni per molti versi opposte a quelle ricoperte dal paratormone. In particolare questo polipeptide aumenta l'escrezione renale di fosforo e stimola il riassorbimento del calcio favorendone la deposizione nelle ossa.

Grazie a tali proprietà la calcitonina si oppone al rialzo eccessivo della calcemia (parametro che esprime la concentrazione di Ca^{2+} nel plasma), aumentando la mineralizzazione ossea. In un unico termine la calcitonina ha proprietà ipocalcemizzanti.

Com'è logico aspettarsi, la sua secrezione aumenta in risposta all'ipercalcemia e viceversa.

In virtù della sua azione mineralizzante, la calcitonina viene impiegata nella terapia del morbo di Paget, una condizione geneticamente determinata in cui le ossa sono deboli a causa dell'iperattività degli osteoclasti.

Effetto sul metabolismo osseo: inibisce il riassorbimento osteoclastico

ORMONI A LIVELLO SISTEMICO: influenzano il metabolismo osseo

ANDROGENI- ESTROGENI

Ormoni di tipo sessuale presenti nella donna nell'uomo.

Effetto sul metabolismo osseo: lo aumentano (ecco perché le donne sono più soggette all'osteoporosi dopo la menopausa)

ORMONI TIROIDEI

Effetto sul metabolismo osseo: lo aumentano, in sinergia con il GH, ma se presenti in eccesso lo diminuiscono

GH (Growth-Hormon, ormone della crescita)

Favorisce l'accrescimento scheletrico nell'infanzia e nell'adolescenza; un eccesso in epoca giovanile determina gigantismo (un difetto nanismo), mentre in età adulta causa acromegalia (allargamento osseo evidente soprattutto agli arti e al volto).

IGF-1 e IGF-2

Fattori di crescita che, insieme all'insulina ed in sinergia con il GH, aumentano la densità ossea e l'accrescimento della statura.

PROLATTINA

La prolattina (PRL) è un ormone secreto dall'ipofisi anteriore che ha come organo bersaglio la mammella. Si tratta quindi di un ormone tipicamente femminile che in epoca puberale interviene insieme agli estrogeni allo sviluppo del seno.

Effetto sul metabolismo osseo: Aumenta la sintesi di vitamina D attiva, favorendo l'assorbimento intestinale di calcio ed aumentando, così, la quota di minerale a disposizione per la produzione di latte

GLUCOCORTICOIDI

I corticosteroidi, detti anche ormoni corticosurrenali o corticoidi, sono un gruppo di ormoni steroidei sintetizzati nella corteccia del surrene

Effetto sul metabolismo osseo: distruggono la matrice ossea inducendo osteopenia .

VITAMINA D

Infine, anche se non è propriamente un ormone, la vitamina D è comunque fondamentale perché favorisce la deposizione di calcio e fosfato nelle regioni cartilaginee. Dopo essere stata attivata a livello epatico e renale aumenta l'assorbimento di calcio e fosforo a livello intestinale.

2.5.4 *Signalling*: modelli biologici della traduzione

Per adattarsi ai carichi esterni, sia dal punto di vista della massa che della struttura, l'osso deve possedere una sorta di capacità sensoriale del carico che insiste su di esso, deve cioè possedere delle strutture che potremmo raggruppare sotto il nome di “meccanosensori”.

Questa funzione di *sensing* potrebbe essere situata nella matrice ossea stessa oppure nelle cellule dell'osso; tuttavia ad oggi l'ipotesi più accreditata è che questi meccanismi risiedano nelle cellule ossee.

Ora, ci sono due tipi di cellule che risiedono permanentemente nell'osso e sono gli osteociti e le cosiddette *lining-cells*, ovvero cellulare derivate da osteoblasti disattivati e che costituiscono il rivestimento dell'osso.

Sappiamo come abbiamo già detto precedentemente che gli osteoblasti ed osteoclasti sono attratti verso l'osso dal midollo e sono responsabili, rispettivamente, della deposizione di nuovo tessuto e del suo riassorbimento. In altre parole sono in grado di cambiare la massa e l'architettura interna dell'osso ma non possono certo essere i meccanosensori che danno il via a questi processi

anche se entrambi sono attratti verso la superficie dell'osso e sono attivi su questa.

Alcuni osteoblasti diventano osteociti una volta incapsulati nella matrice ossea che essi stessi producono. Altri vanno a disporsi sulla superficie ossea come *lining-cell*. Gli osteociti sono quindi osteoblasti maturi circondati da osso calcificato. Essi sono distribuiti in maniera omogenea all'interno della matrice ossea e sono connessi gli uni agli altri e alle *lining-cell* tramite una fitta rete di canalicoli come spiegato già in precedenza. Attraverso questa rete canaliculare i nutrienti (ma anche altri prodotti biochimici) possono essere trasportati dalle *lining-cell* agli osteociti e viceversa. Con queste particolari proprietà geometriche gli osteociti sembrano essere i migliori candidati per servire come da meccanosensori per l'osso.

Molti sono gli esperimenti e le teorie che nelle ultime decadi sono state avanzate e sviluppate per cercare di verificare questa ipotesi.

La deformazione meccanica dovuta alle tensioni di sforzo che interessano l'apparato scheletrico è sicuramente il principale attore nel processo di rimodellamento osseo ma gli intimi meccanismi per cui il tessuto stesso rileva queste tensioni e deformazioni e come queste poi, a cascata, inneschino risposte sia di tipo metabolico che catabolico, non sono ancora del tutto chiari e solo parzialmente sono stati capiti.

Lo stress meccanico come segnale vettore di trigger

Skerry *et al.* hanno registrato *in vivo* un aumento dell'attività enzimatica degli osteociti in seguito all'applicazione di un carico sull'osso e l'aumento dell'attività era proporzionale all'ampiezza della deformazione del tessuto mentre Weinbaum *et al.* hanno proposto che in vivo le deformazioni indotte dallo stress meccanico nella matrice ossea calcificata fossero in qualche modo rivelate dagli osteociti attraverso piccole tensioni di taglio (*shear forces*) indotte dal fluido intercellulare.

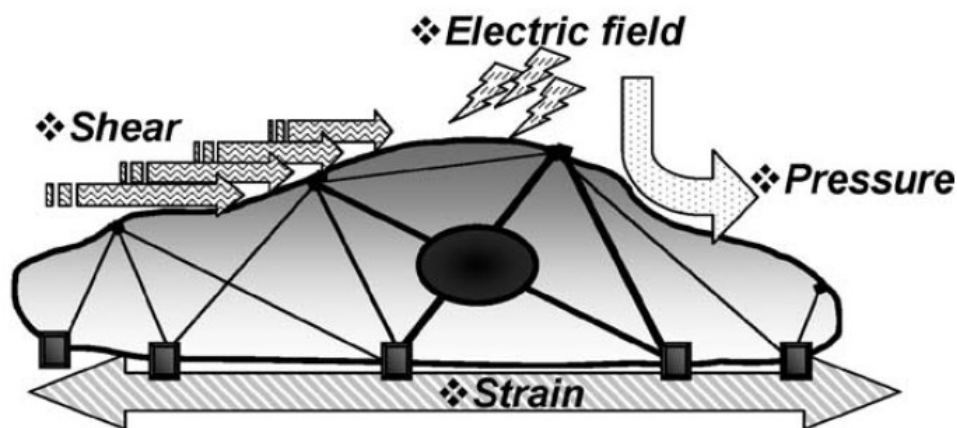


fig. 2.15 Le varie tipologie di forze cui è sottoposto una cellula ossea nell'ambiente cellulare

Nella figura 2.15 sono schematizzate tutte le forze agenti su una cellula ossea: abbiamo il carico esterno sullo scheletro che causa una deformazione del substrato cui si appoggia la cellula trasmettendola alla stessa (*strain*); forze di pressione dovute all'ambiente interstiziale (*pressure*); forze di taglio superficiale (*shear*) dovute al passaggio del liquido canaliculare e piccoli campi elettrici (*electric field*) dovuti al fenomeno della piezoelettricità causata dal liquido interstiziale che passa sfiorando per così dire cristalli minerali ossei non elettricamente neutri.

Delle quattro forze in gioco appena descritte si ritiene che il fenomeno piezoelettrico sia molto marginale e che non apporti un contributo significativo, se non addirittura nullo, come evento di *trigger*.

In particolare Klein-Nulend *et al.* hanno studiato gli effetti di flussi pulsanti di liquido intercellulare e fenomeni intermittenti di pressione idrostatica sia su osteociti isolati che su osteoblasti e fibroblasti periostali.

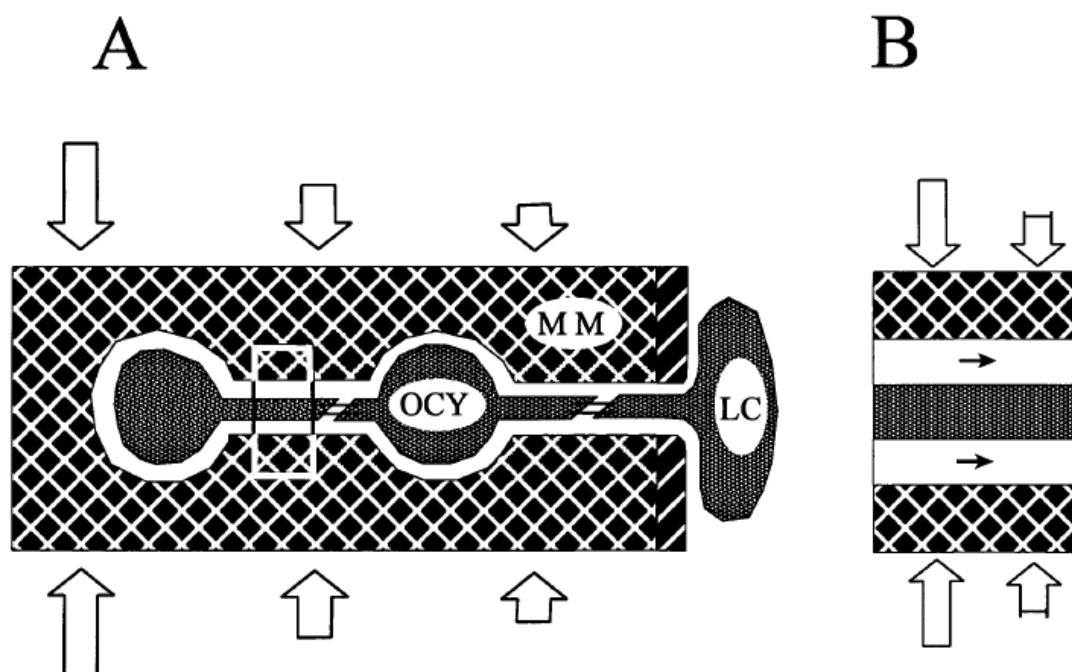


fig. 2.16 Schema di forze di compressione agenti sulla matrice minerale (MM) che influenzano lo scorrere dei liquidi interstiziali canaliculari coinvolgendo così le membrane cellulare degli osteociti (OCY). In figura LC sono le *lining cells*

Flussi pulsanti di liquido hanno causato (fig. 2.16) un aumento della produzione di prostaglandina E2⁹ all'interno degli osteociti mentre osteoblasti e i fibroblasti periostali non hanno reagito a questo evento.

Gli effetti di una pressione idrostatica si sono rivelati meno pronunciati: questa volta sia osteociti che osteoblasti hanno reagito all'evento anche se la produzione di prostaglandina E2 (PGE2) è risultata essere di molto inferiore rispetto all'applicazione di fluidi pulsanti.

⁹ La prostaglandina E2 è un'importante molecola che funge da segnale biochimico proprio come un ormone, pur non essendolo. Oltre ad essere presente e ad avere azione anche in altri distretti svolge un ruolo fondamentale di signalling anche nel tessuto osseo.

Si conclude quindi che gli osteociti siano, all'interno del tessuto osseo, le cellule più sensibili e responsive reagendo in modo molto marcato a campi pulsanti di fluido interstiziale canaliculare. In definitiva questo ed altri studi portano a pensare che il segnale di trigger sia costituito dagli sforzi di taglio che insistono sulla membrana cellulare da parte del fluido canaliculare e che tra tutte le cellule del tessuto osseo siano proprio gli osteociti i principali attori riceventi questo segnale.

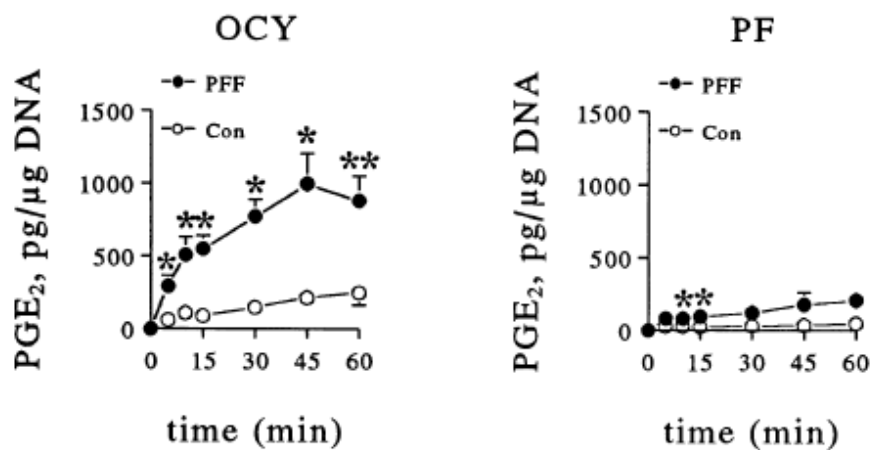


fig. 2.17 Risultati dell'esperimento di Klein-Nulend *et al.* Nel grafico a sinistra l'andamento di produzione di prostaglandina E2 negli osteociti (OCY) mentre in quello di destra nei fibroblasti periostali (PF). In entrambi i grafici la curva nera rappresenta il gruppo di cellule sottoposte a fluidi pulsanti (PFF) mentre la curva bianca rappresenta il gruppo di controllo (Con)

E' opportuna ricordare che nel lavoro di Klein-Nuland *et al.* si usa il termine canalicoli per riferirsi agli spazi interstiziali cellulari e non ai canali di Havers e Volkman (cfr. figg. 2.4-6) deputati al trasferimento di nutrienti all'osso e che sono più grandi dei canalicoli di un fattore di circa 30.000. Data la grande sezione del canale *haversiano* infatti è più che lecito supporre che la pressione all'interno di questi sia costante nel tempo e quindi che i contributi di pressione dovuti alla deformazione indotta dallo stress meccanico siano del tutto trascurabili.

Un possibile modello per il meccanismo di traduzione

Abbiamo appena visto che il lavoro di Klein-Nulend propone un'ipotesi più che plausibile di come il carico meccanico sia rivelato molto probabilmente dagli osteociti.

Quello che manca ora è capire come questo *sensing* sia poi effettivamente tradotto dal punto di vista biochimico e biologico all'interno della cellula così da, per così dire, chiudere il cerchio e capire come una forza esterna alla cellula influenzi e regolarizzi l'attività e l'espressione genica vera e propria responsabile poi del reclutamento delle cellule specializzate come gli osteoblasti e osteoclasti.

Il lavoro di Pavalko *et al.* offre un'interessante prospettiva al riguardo cercando di rispondere proprio a questa domanda. Lo studio si propone di scoprire i meccanismi che trasportino l'informazione meccanica dalla membrana cellulare ossea ai geni bersaglio alterandone in ultima analisi l'espressione genica.

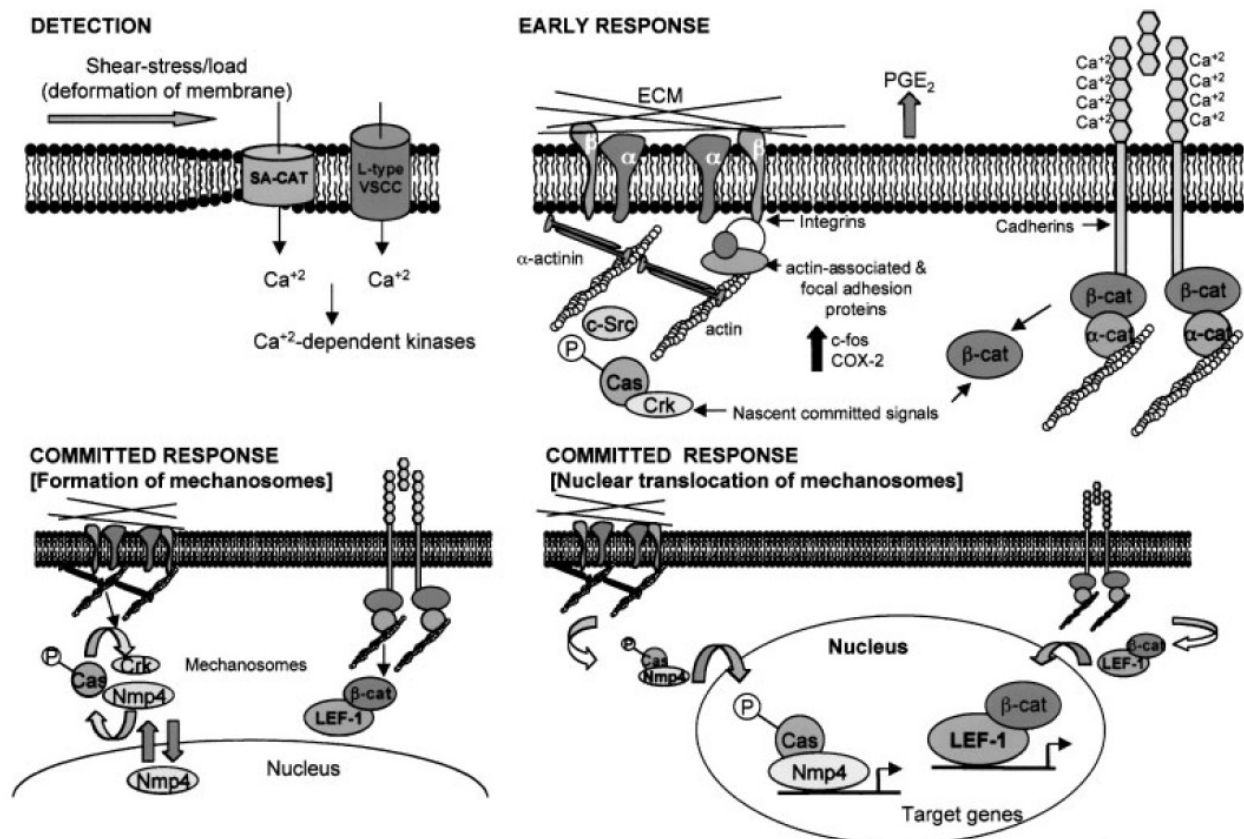


fig. 2.18 Schematizzazione della traduzione del segnale meccanico in biochimico.

Con riferimento alla fig. 2.18 vediamo molto schematicamente quali sono i meccanismi di questa traduzione di segnale proposti nel lavoro Pavalko *et al.*

La deformazione, indotta dal carico, della membrana della cellula ossea causa l'apertura del canale SA-CAT (*Stretch-Activated CAtion Channel*), ovvero un canale transmembrana la cui apertura è legata alla sua deformazione. L'apertura di questo canale ha come immediata conseguenza il rilascio di calcio citosolico [Ca²⁺] attraverso sia un rilascio di scorte interne alla cellula stessa che un ingresso attraverso il canale SA-CAT stesso e/o un'altra particolare proteina-canale transmembrana, questa volta più specifica per il calcio, che va sotto il nome di VSCC (*Voltage Sensitive Calcium Channel*), ovvero un canale di passaggio specifico per gli ioni calcio, attivato da una d.d.p. (differenza di potenziale).

Questa mobilitazione di ioni [Ca²⁺] dà origine ad una serie di reazioni a cascata di vari tipi di chinasi¹⁰ che convertono queste forze meccaniche di deformazione in un segnale biochimico, dando origine a particolari formazioni proteiche chiamate *meccanosomi* intimamente legate sia al citoscheletro che allo scheletro nucleare e che attraverso il cambiamento della loro configurazione spaziale e processi di fosforilazione riescono a produrre alterazioni nella geometria del DNA nucleare mediando così la formazione e/o mobilitazione di nuovi e nascenti complessi di *signalling* che alla fine portano al cambiamento dell'espressione genica.

Non solo: l'aumento del calcio citosolico oltre a influenzare come abbiamo appena visto l'espressione genica attraverso il propagarsi di un'azione meccanica fino all'interno del nucleo, è anche direttamente collegato (come dimostrato da Chen *et al.*) con la produzione dell'enzima COX-2 (Ciclo-Ossigenasi-2) responsabile a sua volta della produzione della prostaglandina PGE₂, fattore importante come enunciato precedentemente nella formazione di nuovo tessuto e più in generale nell'intero processo dinamico di modellamento osseo.

Riassumendo possiamo dire quindi che l'aumento della concentrazione intracellulare degli ioni calcio determina due tipi di risposta:

¹⁰ Si definisce *chinasi* un tipo di enzima capace di trasferire gruppi fosfato da molecole donatrici ad alta energia (come ATP) a specifici substrati, tale processo è detto *fosforilazione*.

- 1) una risposta di tipo meccanica mediante la creazione di questi complessi proteici definiti meccanosomi che con la loro migrazione verso l'interno del nucleo riescono a influenzare l'espressione genica;
- 2) una risposta di tipo *signalling*, con la produzione dell'enzima COX-2 a sua volta direttamente coinvolto nella produzione della prostaglandina PGE2

Abbiamo quindi visto secondo questo modello come in definitiva l'aumento del calcio intracellulare sia uno dei principali responsabili di questa traduzione da segnale meccanico a segnale biochimico, rappresentando l'anello di congiunzione tra le due diverse forme di energia. Tuttavia lo stimolo meccanico percepito dalla membrana cellulare non ha come unica conseguenza quella dell'attivazione delle proteine transmembrana e quindi l'aumento della concentrazione di calcio citosolico, ma ha anche un secondo effetto.

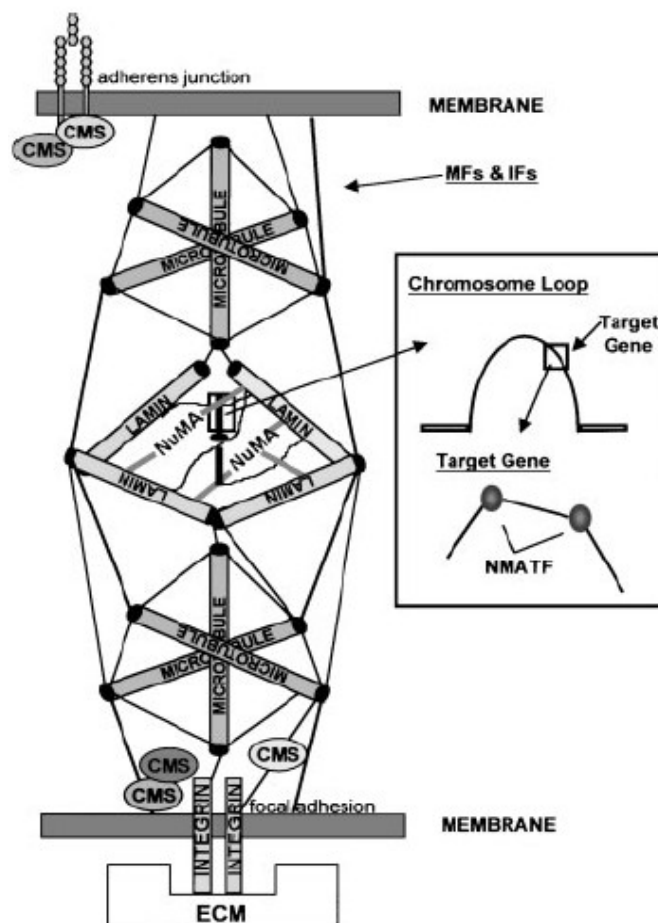


fig. 2.19 Rappresentazione schematica dei collegamenti strutturali intercellulari

Con riferimento alla fig. 2.18 un ruolo parimenti importante nella cattura (*detection*) del segnale si stress meccanico è dato anche da particolari proteine transmembrana che vanno sotto il nome di integrine.

La figura è una rappresentazione schematica di come l'interno del nucleo cellulare e in particolar modo del DNA siano intimamente collegati anche con l'esterno della cellula attraverso queste proteine. Questa sorta di scheletro consiste, partendo dall'esterno della cellula, da proteine di collegamento che prendono il nome di integrine e che, presenti nella membrana cellulare attraverso il doppio strato lipidico, fungono da collegamento fisico tra la matrice extracellulare (ECM) e l'interno della cellula; proseguendo incontriamo il citoscheletro costituito da microtubuli, microfilamenti di actina (MF) e altri tipi di filamenti intermedi (IF); nel centro della figura è infine rappresentata la matrice nucleare dove vari fattori di trascrizione (*NMATF – Nuclear Matrix Transcriptor Factors*) sono collegati direttamente al gene bersaglio che, modificandone la geometria, ne influenzano l'espressione.

Alla fine possiamo dire che lo stimolo meccanico viene intercettato e tradotto attraverso due percorsi distinti ma comunque collegati tra di loro. La fig. 2.20 riassume quanto detto in precedenza mettendo in evidenza non solo i due diversi modi di intercettamento del segnale ma anche la correlazione che in certi punti esiste tra i due diversi rami.

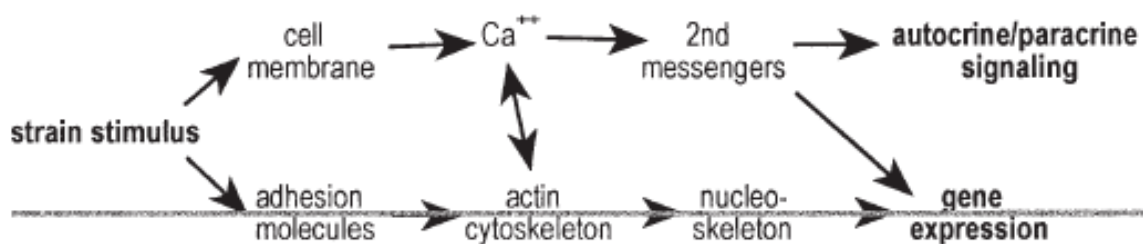


fig. 2.20 Riassunto della traduzione del segnale e dei suoi effetti.

2.5.5 *Signalling*: modelli matematici della traduzione

Lo scopo di questa sezione è quella di tentare di utilizzare gli strumenti propri della matematica nell'ambito biologico: nella fattispecie si proporrà nei paragrafi seguenti una serie di considerazioni quantitative e qualitative tali da poter formalizzare in qualche modo il processo del rimodellamento osseo attraverso un modello matematico proposto da Mullender *et al.*

Lungi dall'essere una trattazione completa e rigorosa sull'argomento e che tra l'altro esula dagli scopi di questa relazione è comunque interessante dare uno sguardo alle più recenti teorie di modellizzazione matematica.

Nei precedenti paragrafi abbiamo detto che le principali cellule deputate alla cattura del segnale meccanico di stress e responsabili della sua traduzione in successivi segnali biochimici sono gli osteociti all'interno della matrice ossea tissutale.

Queste cellule come appena esposto nel paragrafo precedente sono meccano-sensibili e capaci di tradurre e trasportare questo segnale verso la superficie esterna dell'osso così da attrarre le cosiddette BMUs (*Basic Multicellular Units*) ovvero gli osteoblasti ed osteoclasti rispettivamente responsabili della deposizione e rimozione di tessuto osseo.

Si assume che il segnale mandato verso la superficie da un osteocita decada esponenzialmente con l'aumento della distanza d (mm) secondo,

$$1) \quad f(x, x') = e^{-d(x, x')/D}$$

dove x è il punto in cui l'intensità del segnale è misurata, x' è la posizione dell'osteocita responsabile dell'emissione di questo segnale e D (mm) determina il decadimento dell'intensità del segnale stesso.

La densità relativa m nel punto x è regolata dalla BMUs. Relativamente all'ammontare complessivo dello stimolo P in quel punto le cellule adattano la densità ossea secondo:

$$2) \quad \frac{\partial m(x, t)}{\partial t} = \tau P(x, t)$$

dove τ (Mpa⁻¹ s⁻¹) è una costante di tempo.

Tutti gli osteociti N localizzati all'interno della regione che circonda il punto x contribuiscono allo stimolo P in modo tale che il suo valore in x è determinato da:

$$3) \quad p(x,t) = \sum_{i=1}^N f(x,x')(S(x_i,t) - k)$$

dove x_i è la posizione dell'osteocita i , $S(x_i,t)$ è il segnale meccanico di stress intercettato da questo osteocita e k è un valore di riferimento.

La separazione tra l'attività degli osteoblasti e degli osteoclasti

Il modello precedente di Mullender, ancorché esaustivo nella sua semplice formulazione, non tiene però conto di un fattore molto importante e nello stesso tempo anche banalmente molto evidente: il rimodellamento osseo è costituito da due attori principali, gli osteoblasti e gli osteoclasti. In condizioni omeostatiche e fisiologiche durante l'età adulta questi due tipi di cellule sono responsabili del mantenimento dell'equilibrio dinamico, mantenendo la struttura dell'osso attraverso un continuo rinnovo tissutale attraverso un costante riassorbimento operato dagli osteoclasti e un susseguente riempimento delle cavità così prodotte da parte degli osteoblasti.

E' pur vero anche che in condizioni patologiche, per esempio nel caso di un disordine metabolico molto diffuso qual è l'osteoporosi, l'attività di queste due cellule viene alterata.

Le domande che sorgono sono quindi le seguenti: come sono controllate le azioni separate di queste due cellule? Come viene gestito il loro reciproco interfacciamento e come tutto ciò va ad influire il mantenimento dell'equilibrio dinamico nell'osso?

In questo senso è utile dunque pensare ad un modello dove le attività delle due cellule siano prese in considerazione separatamente.

Come nel precedente modello di Mullender *et al.* anche qui si assume che gli osteociti si comportino come sensori del segnale meccanico e che, in risposta, generino segnali verso la superficie dell'osso andando a stimolare l'attività osteoblastica di neoformazione ossea.

D'altra parte, il riassorbimento del tessuto osseo viene descritto come una funzione separata degli osteoclasti, stimolata ed iniziata (*triggered*) da microfratture o microtraumi nella matrice ossea

che portano un conseguente decremento nella presenza del *signalling* prodotto dagli osteociti. L'adattamento del tessuto in una specifica locazione x è supposto essere il risultato sia del riassorbimento osteoclastico che dalla formazione di nuovo tessuto da parte degli osteoblasti, da cui:

$$4) \quad \frac{\partial m_{tot}(x,t)}{\partial t} = \frac{\partial m_{cl}(x,t)}{\partial t} + \frac{\partial m_{bl}(x,t)}{\partial t}$$

Ciò che esattamente fa scattare il riassorbimento non è dato sapere. In questo modello si assume che gli osteoclasti siano attratti verso la superficie dell'osso da microfratture e che queste microfratture si presentino in maniera del tutto casuale, sia temporalmente che spazialmente, in modo tale che il riassorbimento osseo è determinato secondo:

$$5) \quad \frac{\partial m_{cl}(x,t)}{\partial t} = -r_{cl}$$

dove r_{cl} [$\text{mm}^3/\text{giorno}$] rappresenta una funzione stocastica.

D'altro canto l'attività osteoblastica è controllata da un segnale P ($\text{mol} \cdot \text{mm}^{-2} \cdot \text{giorno}^{-1}$) prodotto dagli osteociti che regola la formazione di nuovo tessuto..

Se lo stimolo supera una certa soglia di valore K_{tr} ($\text{mol} \cdot \text{mm}^{-2} \cdot \text{giorno}^{-1}$) si assume che ci sia effettivamente la deposizione di nuovo tessuto secondo:

$$6) \quad \frac{\partial m_{bl}(x,t)}{\partial t} = \tau (P(x,t) - k_{tr})$$

dove τ ($\text{mm}^5 \cdot \text{mol}^{-1}$) è un fattore di proporzionalità che regola la velocità di formazione.

Lo stimolo di formazione P nella locazione X è determinato da tutti gli N osteociti all'interno della regione d'influenza, il segnale R ($\text{J} \cdot \text{mm}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$) rilevato da ciascun osteocita i , con un coefficiente di meccanosensibilità μ_i ($\text{mol} \cdot \text{mm} \cdot \text{J}^{-1} \cdot \text{s} \cdot \text{giorno}^{-1}$) e posizione X_i secondo:

$$7) \quad P(x,t) = \sum_{i=1}^N f(x, x_i) \mu_i R(x_i, t)$$

dove $f(x, x_i)$ determina il decadimento dell'intensità del segnale secondo la Eq. 1

2.6 L'osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia sistemica dell'apparato scheletrico caratterizzata da una bassa densità minerale ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo.

Esistono varie forme di osteoporosi che possono essere raggruppate in due categorie:

OSTEOPOROSI PRIMARIE (95% dei casi registrati)

Si suddividono in:

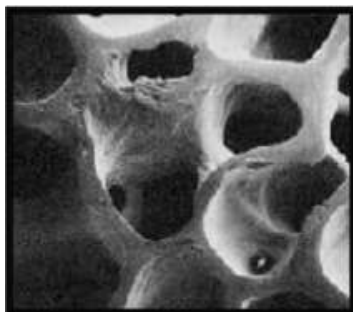
- osteoporosi idiopatica (la forma più rara e la cui causa non è ancora del tutto chiara)
- osteoporosi di tipo I o post-menopausale (dovuta alla caduta della produzione ormonale)
- osteoporosi di tipo II o senile (dovuta, per esempio, alla ridotta mobilizzazione)

OSTEOPOROSI SECONDARIE (5% dei casi registrati)

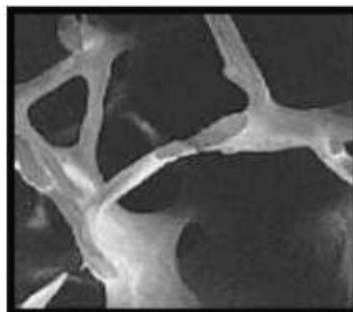
Le osteoporosi secondarie sono un gruppo ricco di varianti, ma costituiscono solo il 5% delle osteoporosi.

Le principali sono classificabili come causate da:

- iperparatiroidismo
- basso peso corporeo
- immobilizzazione protratta
- artrite reumatoide
- ecc....



Osso normale



Osso osteoporotico

fig. 2.21a Osso normale e osteoporotico (rarefazione trabecolare) a confronto



fig. 2.21b

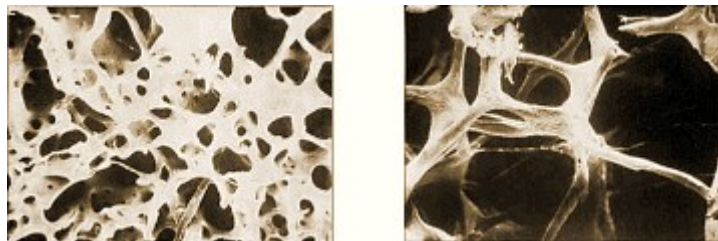


fig. 2.21c

2.6.1 Eziologia

Dal punto di vista eziologico la causa principale è l'alterazione di quell'equilibrio dinamico tra deposizione di nuovo tessuto e suo riassorbimento.

Nel caso quindi dell'osteoporosi l'attività osteoclastica è prevalente rispetto a quella osteoblastica e le ossa diventano quindi più fragili e sono esposte ad un maggior rischio di frattura per traumi anche minimi.

Usando il formalismo matematico precedentemente descritto abbiamo quindi che:

$$\frac{\partial m_{cl}(x,t)}{\partial t} > \frac{\partial m_{bl}(x,t)}{\partial t}$$

Nella menopausa (la forma I) si riscontra un maggiore produzione di osteoclasti, causata dalla perdita di estrogeni che porta ad un eventuale innalzamento delle citochine, correlato alla produzione di osteoclasti. Nella seconda forma, con l'avanzare dell'età diminuisce l'attività degli osteoblasti. Esistono diversi fattori di rischio che aumentano la probabilità che l'osteoporosi si manifesti, essi si dividono a seconda che sia un evento modificabile o no:

NON MODIFICABILI

- Età: costituisce il più elevato fattore di rischio, in quanto nella vecchiaia avviene il deterioramento della massa ossea è sostanzialmente fisiologico.
- Fattori genetici
- Carenza di ormoni quali estrogeni (nelle donne) e testosterone (sia negli uomini che nelle donne solo nella forma II però)
- Presenza di patologie come artrite reumatoide
- Malattie ereditarie quali per esempio l'osteogenesi imperfetta.

MODIFICABILI

- Dieta, carenza di calcio, proteine, vitamina C e D
- Basso peso corporeo (inteso come inferiore all' 85% di quello considerato ideale)
- Abuso di alcool
- Fumo di sigaretta
- Inattività fisica
- Neoplasie al midollo osseo.

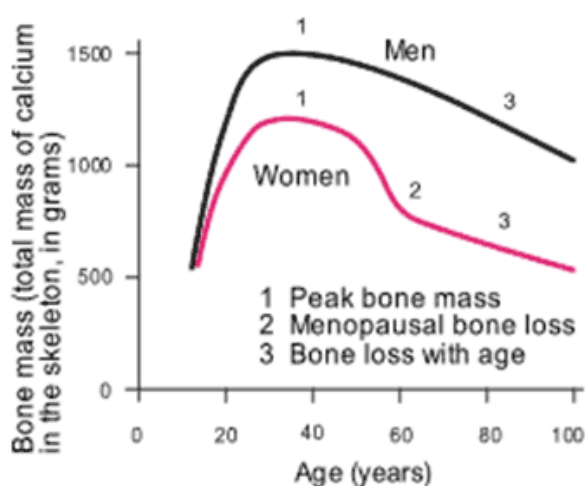


fig. 2.22 Andamento della massa totale di calcio i uomini e donne a seconda dell'età.

2.6.2 Sintomatologia

L'osteoporosi si manifesta inizialmente con una diminuzione del tono calcico nella massa ossea (osteopenia). Le ossa più facilmente interessate dalla diminuzione del tono calcico sono le vertebre dorso-lombari, il femore e il polso.

Inizialmente asintomatico, rimane tale per 2/3 delle persone. Le prime manifestazioni compaiono con le fratture; il dolore alle ossa e alla muscolatura ad esempio è tipico della presenza di fratture, ma esse possono anche non essere avvertite dall'individuo e possono mostrarsi anche al minimo evento traumatico. Solitamente il dolore è localizzato alla schiena, è di tipo acuto e si aggrava in presenza di carico.

Con il progredire dell'osteopenia si può manifestare crollo vertebrale o frattura del collo femorale.

2.6.3 Diagnosi

Le normali radiografie, utilizzate per scoprire la presenza di fratture, non portano ad una diagnosi certa della malattia, quindi si preferisce la DEXA (la Dual-Energy X-ray Absorptiometry), a cui dovrebbero sottoporsi tutte le donne di età superiore ai 65 anni (vedi APPENDICE A).

Questo tipo di esame radiografico è preferibile anche per le dosi di radiazioni molto inferiori rispetto alle normali radiografie (25-30 di una radiografia al torace, 1-3 della DEXA).

Il "T-Score" è il punteggio della densità, calcolato in DS (deviazione rispetto al valore normale). La perdita ossea riscontrata per trovarsi di fronte all'osteoporosi dev'essere del 30%.

A seconda del valore del cosiddetto T-Score si distinguono i seguenti casi:

- **stadio 0**, *osteopenia*: minerali ossei diminuiti. T-Score da -1.0 a -2.5 deviazione standard
- **stadio 1**, *osteoporosi clinica*: densità ossea bassa. T-Score < 2.5, senza fratture cliniche.
- **stadio 2**, *osteoporosi conclamata*: densità ossea molto bassa. T-Score < 2.5, fratture vertebrali senza trauma rilevante
- **stadio 3**, *severa osteoporosi progredita*: densità ossea molto bassa; stato di iperfragilità. T-Score inferiore a 2.5; fratture vertebrali multiple senza trauma rilevante, spesso presenza anche di fratture extraspinali senza traumi evidenti, o fratture spontanee.

2.6.4 Epidemiologia

In Europa, circa il 30% di tutte le donne in post menopausa sono affette da osteoporosi e più del 40% di queste presenterà fratture osteoporotiche nella loro vita.

Inoltre, il 15-30% degli uomini svilupperà almeno una frattura da fragilità ossea.

Nei paesi europei, l'incidenza di fratture all'anca è aumentata nientemeno che del 30-100% tra il 2001 e il 2007. Nel 2000, si sono verificate un totale di 3,79 milioni di fratture osteoporotiche e si è calcolato che, di queste, 0,89 milioni erano fratture all'anca.

Si ritiene che le fratture vertebrali si verificano nel 10-24% degli uomini e delle donne oltre i 50 anni e che l'incidenza della malattia aumenti drasticamente con l'età. Si calcola che la prevalenza delle fratture vertebrali sia del 5% e del 10 % rispettivamente nelle donne e negli uomini, tra i 50 e 54 anni; mentre la prevalenza aumenta dopo i 75 anni d'età toccando percentuali pari al 25% e al 18%.⁵ Ad ogni modo, dato che all'incirca in un terzo dei casi in Europa le fratture vertebrali non vengono rilevate, probabilmente la prevalenza effettiva è più alta.

L'anamnesi di fratture osteoporotiche è un fattore di rischio importante per ulteriori fratture. Il rischio di successive fratture aumenta di più del doppio nelle persone con precedenti di fratture all'anca o vertebrali.

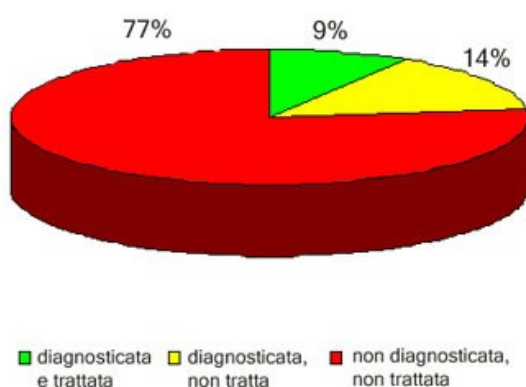


fig. 2.23 Grafico sulla reale incidenza dell'osteoporosi sulla popolazione.

Come si vede dal grafico la maggior parte delle persone non sa di essere affetta dalla sindrome osteoporotica e di conseguenza non adotta misure precauzionali adeguate alla propria condizione di salute rappresentando in seconda istanza un notevole onere economico sulla società intera.

Impatto sulla qualità di vita, sulla morbosità e sulla mortalità

Le fratture osteoporotiche spesso limitano la mobilità e la capacità del paziente di svolgere le mansioni quotidiane. Infatti, le fratture incidono maggiormente sulla perdita di anni di vita in buono stato di salute rispetto ai tipi comuni di cancro, ad eccezione del cancro ai polmoni. Inoltre, le donne oltre i 45 anni passano più giorni in ospedale a causa dell'osteoporosi rispetto a molte altre malattie, tra cui il diabete, l'infarto miocardico e il cancro al seno. Il dolore, la disabilità e la perdita d'indipendenza associate all'osteoporosi colpiscono anche il benessere mentale delle persone riducendone la qualità di vita.

L'osteoporosi ha un impatto negativo anche a livello psicologico; causa ansia e depressione o addirittura chiusura sociale e isolamento. Il 40% circa delle donne affette da osteoporosi sperimenta sintomi di depressione, il 58% patisce un senso di scarso benessere e il 41% riferisce di una riduzione della qualità di vita. Il dolore è presente nel 50% delle donne con osteoporosi, il 26% delle quali ne soffre per più di 10 ore al giorno.

In Europa, il 24% delle donne e il 33% degli uomini muore entro l'anno successivo a una frattura all'anca. Tra coloro che sopravvivono, circa il 40% sono incapaci di camminare in maniera indipendente e fino all'80% non sono completamente in grado di svolgere le attività fondamentali della vita quotidiana. Di conseguenza, circa un terzo di questi pazienti vive in centri di assistenza negli anni successivi alla frattura.

Onere economico dell'osteoporosi

Le fratture osteoporotiche impongono un peso finanziario significativo agli individui e ai servizi sanitari. In Europa, è stato calcolato che i costi sanitari totali diretti dell'osteoporosi equivalgono a più di 36 miliardi di euro all'anno e si prevede un aumento fino a 76,7 miliardi di euro nel 2050 a causa dell'invecchiamento della popolazione.

Le fratture all'anca sono quelle che generano i costi economici maggiori rispetto agli altri tipi di fratture, poiché questi pazienti devono essere ricoverati in ospedale per lunghi periodi di tempo.

La quantità di tempo trascorso in ospedale a seguito di una frattura all'anca può variare considerevolmente da 3 giorni a qualche settimana fino a diversi mesi, con una media di circa 10 giorni.

Conclusioni

Le fratture costituiscono l'evento clinico più rilevante dell'osteoporosi, anche perché interessano con maggiore frequenza il polso, le vertebre ed il femore.

Nel caso di fratture di femore il ricovero in ospedale è indispensabile e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento chirurgico con inserimento di protesi. I dati epidemiologici dimostrano che solo il 50% dei pazienti rimane autosufficiente dopo una frattura di femore e che la qualità di vita successiva viene comunque compromessa.

Le conseguenze delle fratture vertebrali sono meno drammatiche ma, specie se le vertebre fratturate sono due o più, ne possono derivare dolore continuo alla schiena, riduzione della motilità, cifosi (incurvamento in avanti della colonna vertebrale), riduzione della statura, difficoltà respiratorie.

La rilevanza dell'osteoporosi deriva anche dalla sua diffusione: l'incremento della vita media che ha caratterizzato gli ultimi decenni ha fatto salire il numero degli individui a rischio di osteoporosi e quindi di frattura, e la tendenza appare inesorabilmente in aumento.

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 1990 si sono verificate circa 1.700.000 fratture di femore nel mondo; ne sono previste 6.300.000 per il 2050. Questi numeri impongono una sempre maggiore attenzione da parte delle organizzazioni sanitarie per identificare i soggetti a rischio e le terapie più appropriate, ma rendono anche necessaria una attenta partecipazione individuale soprattutto per quanto riguarda le attività di prevenzione.

3 L'allenamento vibratorio

3.1 Le vibrazioni

Quotidianamente, probabilmente nella maggior parte dei casi senza nemmeno rendercene conto, il nostro corpo è sottoposto a vibrazioni di differente tipo, basti pensare a quando viaggiamo in autobus, in treno, oppure in automobile, solamente per citare i casi più ordinari.

Molte altre categorie di persone invece, sottopongono il loro corpo a vibrazioni di ben altro genere, come quelle causate da macchinari quali i veicoli pesanti, i martelli pneumatici, oppure molti altri utensili manuali. Esattamente come per il caso del nostro apparato acustico, che può captare suoni piacevoli oppure estremamente sgradevoli, il nostro corpo può essere sottoposto a vibrazioni del tutto gradevoli, come ad esempio il leggero beccheggio od il piacevole rollio di una barca, oppure decisamente spiacevoli, come nel caso in cui si percorresse una strada dissestata con un mezzo scarsamente ammortizzato. Da un punto di vista meccanico, possiamo affermare che un corpo vibra quando quest'ultimo descrive un movimento di tipo oscillatorio intorno ad una posizione di riferimento.

Se prendiamo come esempio un modello meccanico costituito da un corpo di massa m , che sia vincolato ad una molla la cui costante elastica viene indicata con K e lo poniamo in oscillazione, potremo osservare come la massa m si muova con regolarità nei confronti della posizione di equilibrio statico. Inoltre, potremo notare come il movimento osservabile abbia un carattere periodico, in altre parole, ad intervalli di tempo regolari si riprodurrà eguale a se stesso.

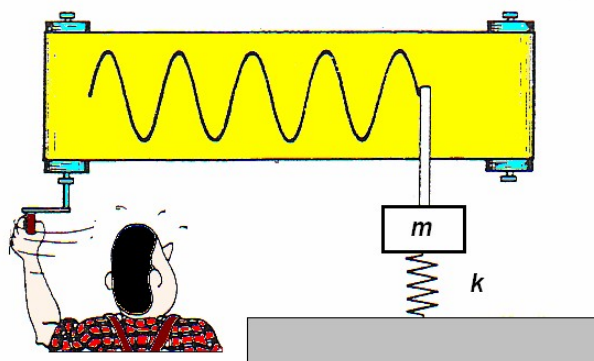


fig. 3.1 Rappresentazione schematica del concetto di vibrazione.

In figura 1 è rappresentata quella che può essere definita come la più semplice delle funzioni periodiche, ossia il “moto armonico”. L’andamento in funzione del tempo di questa funzione è rappresentato da un’onda di tipo sinusoidale descrivibile dalla sua ampiezza D e dal suo periodo T . Il numero dei cicli completi compiuti durante l’unità di tempo, ossia durante un secondo, è detto frequenza, la quale viene misurata in Hertz (Hz). La frequenza è legata matematicamente al periodo T attraverso la seguente relazione:

$$f = 1/T$$

Dove f è la frequenza espressa in Hz e T il periodo espresso in secondi. Per cui ad esempio ad un periodo di 0,04 secondi corrisponderà una frequenza di 25 Hz.

Le vibrazioni possono essere suddivise in due gruppi principali: le vibrazioni deterministiche e le vibrazioni random.

Appartengono al primo gruppo tutte le vibrazioni che possono essere descritte grazie a delle espressioni matematiche in grado di quantificare le variazioni, in funzione del tempo, dei valori istantanei d’ampiezza. Tipiche di questo gruppo sono le vibrazioni provocate dai macchinari di tipo meccanico. I fenomeni appartenenti al secondo gruppo, ossia le vibrazioni random, possono al contrario essere descritti solamente attraverso dei parametri statistici, dato che costituiscono fenomeni vibratorii il cui andamento nel tempo descrive un moto irregolare e del tutto casuale, tale da rendere impossibile la previsione del suo valore istantaneo.

Riconsideriamo ora il sistema meccanico massa-molla, descritto in figura 1 e poniamolo in oscillazione avendo come riferimento un punto x posto sulla massa m . Nel momento in cui il sistema oscilla il punto x si sposta di un certo valore (misurabile in metri, millimetri, oppure micron nel caso di spostamenti di ridottissima ampiezza). Questo spostamento viene compiuto in un certo tempo, da questo consegue che si possa considerare la sua dinamica anche in termini di velocità e d’accelerazione. L’accelerazione, come vedremo in seguito, costituisce uno dei parametri cruciali dell’allenamento vibratorio (AV).

L’esposizione alle vibrazioni può avere serie ripercussioni sull’organismo umano ed animale, non a caso esistono delle normative ben precise a questo proposito nell’ambito della medicina del

lavoro; tuttavia il punto cruciale concernente la positività o la negatività dell'esposizione alle vibrazioni è costituito dalla loro frequenza ed ampiezza nonché dalla durata dell'esposizione stessa. I risultati degli studi scientifici in proposito, indicano come un periodo d'esposizione ridotto ed una frequenza di vibrazione dell'ordine di 20-30 Hz non solo non comportino alcun effetto negativo a livello organico, ma come, al contrario, possano indurre un positivo adattamento neuromuscolare (Kerschman-Shindl *et al.*, 2001).

Il concetto di accelerazione

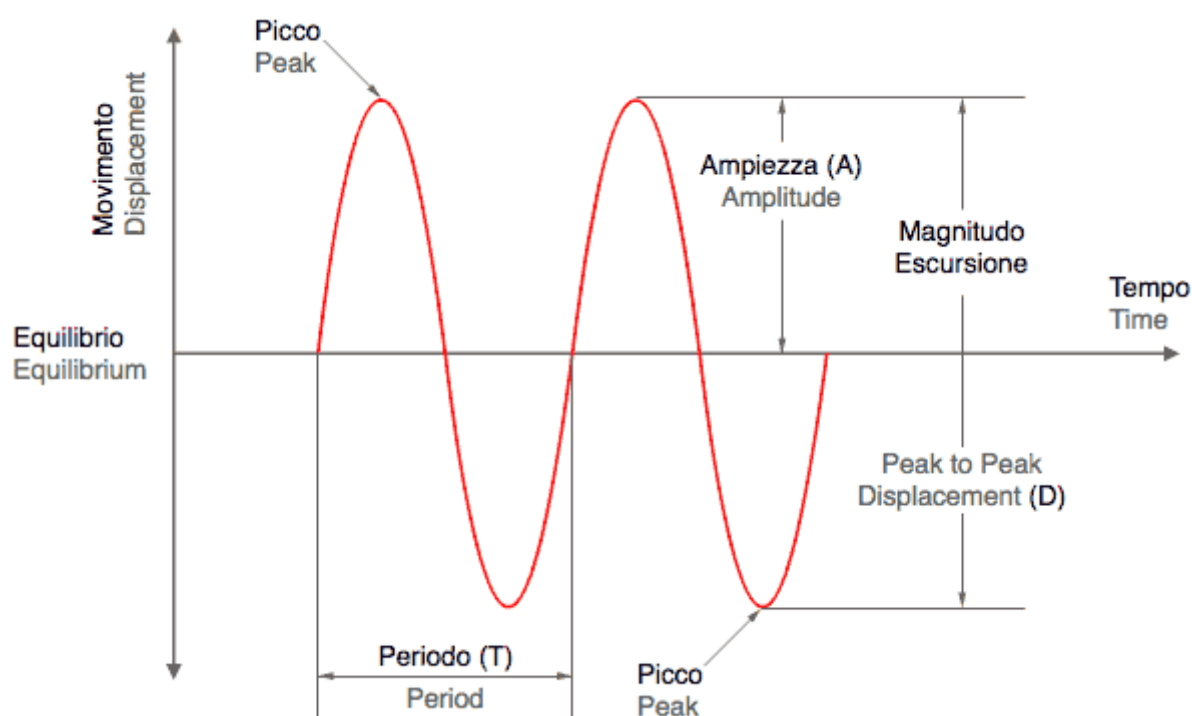


fig. 3.2 Rappresentazione schematica del concetto di vibrazione.

Prima di affrontare che cosa si intende per allenamento vibratorio è opportuno introdurre il concetto di accelerazione di una grandezza che varia secondo una legge sinusoidale, dal momento che la maggior parte delle piattaforme vibratorie (pedane vibranti) esercitano un tipo di vibrazione in senso verticale che può essere ricondotto in prima approssimazione ad un andamento di tipo sinusoidale.

L'equazione caratteristica che descrive un moto oscillatorio di tipo sinusoidale è nella sua forma più generale:

$$y(t) = A \sin(\omega t + \alpha)$$

dove A rappresenta l'ampiezza dell'onda ovvero la massima escursione che la pedana riesce a compiere in senso verticale rispetto alla sua posizione di riposo.

Essendo l'accelerazione definita come:

$$a = \frac{d^2 y(t)}{dt^2}$$

Derivando una prima volta rispetto al tempo $y(t)$ otteniamo:

$$y'(t) = \omega A \cos(\omega t + \alpha)$$

Derivando ulteriormente abbiamo:

$$y''(t) = -\omega^2 A \sin(\omega t + \alpha)$$

In ultima analisi quindi l'accelerazione massima del sistema è:

$$|a_{\max}| = |-\omega^2 A| = \omega^2 A$$

Ricordando inoltre che

$$\omega = 2\pi f$$

l'accelerazione può essere riscritta come

$$a_{\max} = 4\pi^2 f^2 A$$

inoltre osservando che

$$\pi^2 \cong g$$

(dove $g=9,81\text{m/s}^2$) possiamo riscrivere l'espressione dell'accelerazione normalizzandola secondo g . Dividendo ambo i membri quindi per g otteniamo un'espressione dell'accelerazione espressa in g , che poi è il parametro di riferimento di ogni pedana vibrante

$$\frac{a_{\max}}{g} = 4Af^2$$

3.2 Storia delle vibrazioni

I primi lavori scientifici riguardanti l'utilizzo delle vibrazioni a scopo terapeutico sull'uomo risalgono al 1949, quando Whedon *et al.* (1949), riferirono degli effetti positivi ottenuti grazie all'applicazione di vibrazioni generate da uno speciale letto oscillante, sulle anomalie metaboliche di pazienti allettati in immobilizzazione gessata. Un successivo studio sperimentale (Hettinger, 1956), dimostrò come la somministrazione di vibrazioni di frequenza pari a 50 Hz, e generanti un'accelerazione pari a 10g, fossero in grado di aumentare l'area di sezione muscolare, nonché di diminuire il tessuto adiposo all'interno del muscolo stesso.

In campo prettamente terapeutico, quasi quaranta anni più tardi, Schiessl brevettò l'utilizzo di un macchinario capace di generare oscillazioni di tipo rotazionale, sempre nello stesso periodo Fritton *et al.* (1997) misero a punto una macchina basata sulle oscillazioni di tipo traslatorio. In entrambi i casi il campo applicativo di queste apparecchiature era quello di tentare d'ottenere una stimolazione sulla crescita ossea, grazie a delle specifiche frequenze che potremmo definire con il termine di "osteogeniche".

Un anno più tardi i lavori sperimentali di Flieger *et al.* (1998), dimostrarono come nell'animale sottoposto a vibrazioni si registrasse un incremento nella proliferazione ossea. Solamente alla fine degli anni '80 comparvero i primi studi riguardanti il possibile incremento delle capacità contrattili dei muscoli sottoposti a sollecitazioni di tipo vibratorio (Nazarov e Spivak, 1987), da allora le ricerche in questo specifico campo si sono fatte sempre maggiori ed esaustive.

3.3 Efficacia dello stimolo ciclico intermittente

Abbiamo visto nei paragrafi precedenti come il tessuto osseo risponda allo stimolo meccanico di deformazione proveniente dall'esterno convertendolo successivamente in un segnale biologico e biochimico utile per indurre l'attivazione del processo di rimodellamento.

E' lecito ora chiedersi di quale natura debba essere questo stimolo meccanico, questa deformazione, se di tipo continuo o di tipo intermittente.

Il lavoro di Winter *et al.* risponde a questo quesito, almeno per quanto riguarda la risposta *in vitro* delle cellule osteoblastiche di ratto.

In sintesi lo studio di Winter può essere descritto come segue: due gruppi di cellule osteoblastiche di ratto sono state sottoposte ad una tensione di 1000 *microstrains* alla frequenza di 1 Hz tramite un dispositivo costruito ad hoc capace di esercitare uno stress ciclico e uniassiale; il primo gruppo ha subito questo ciclo di tensione in maniera continuativa per 60 minuti; il secondo gruppo invece ha alternato 15 minuti di lavoro con 15 minuti di riposo, per un totale sempre di 60 minuti.

Dopo questo periodo di lavoro i due gruppi di cellule sono stati incubati e analizzati dopo 4, 8, 16 e 24 giorni al fine di valutare quantitativamente, tra le altre cose, il contenuto di DNA e di Calcio.

Con riferimento alle figure 3.3 e 3.4 le colonne in nero rappresentano le cellule sottoposte a carico continuo, in grigio le cellule sottoposte a carico intermittente (ciclo lavoro-riposo) e in bianco il consueto gruppo di controllo.

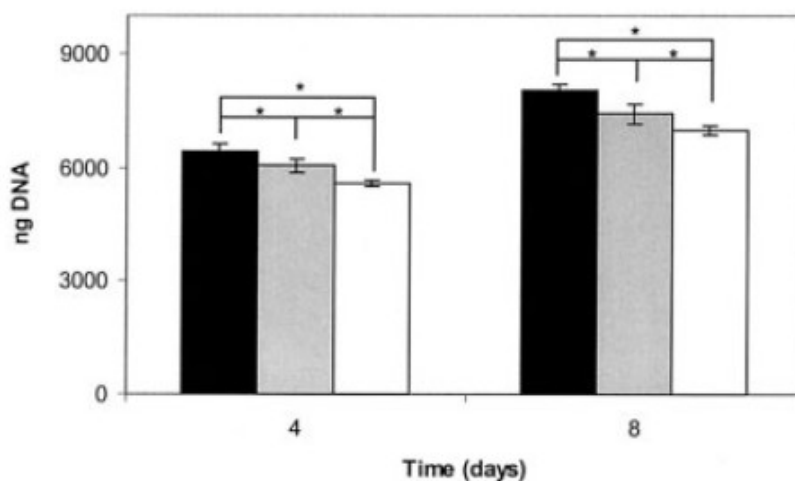


fig. 3.3 Contenuto di DNA misurato ai giorni 4 e 8

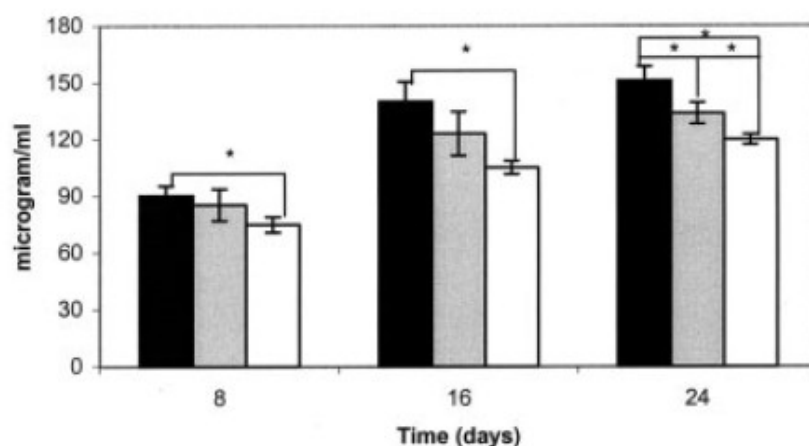


fig. 3.4 Contenuto di Ca misurato ai giorni 8, 16 e 24

Come si vede chiaramente dai grafici sopra riportati le cellule sottoposte a stress di tipo intermittente hanno dimostrato una maggior risposta allo stimolo aumentando in maniera sensibile sia i livelli di calcio intracellulare che di DNA, a riprova che in queste cellule si è verificata una maggior espressione genica.

In conclusione quindi le cellule del tessuto osseo, almeno *in vitro*, non solo rispondono ad un carico di tipo ciclico, ma la risposta è addirittura maggiore se questo stimolo ciclico è di tipo intermittente, uno stimolo cioè che alterna periodi di lavoro con periodi di riposo.

In vivo

Se da una parte il lavoro di Winter *et al.* ha dimostrato la correlazione tra carichi di lavoro-riposo ciclici (vibrazioni) e aumento della risposta cellulare ossea *in vitro*, i lavori di Rubin *et al.* hanno indagato questo legame dal punto di vista macroscopico *in vivo*, in particolar modo su un gruppo di mammiferi ovini come le pecore.

Recenti studi hanno infatti suggerito come vibrazioni meccaniche ad alta frequenza e bassa ampiezza siano funzionali non solo al mantenimento della struttura ossea ma anche all'incremento della massa ossea stessa, aumentandone quindi non solo la qualità ma anche la quantità.

La figura 3.5 mostra attraverso la giustapposizione di due microfotografie a fluorescenza quanto appena esposto.

Come accennato precedentemente il soggetto in questo caso particolare è un adulto di pecora.

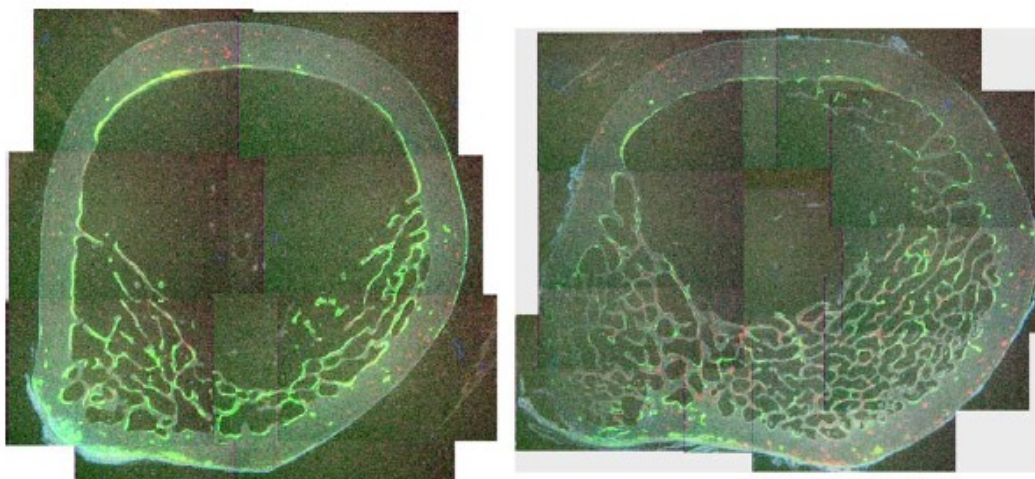


fig. 3.5 Sezioni trasversali di femori di pecora adulta (a sn. il gruppo di controllo)

Queste due fotografie rappresentano la sezione trasversale di un femore di pecora adulta (8 anni) e mettono in correlazione l'animale di controllo (a sinistra) con un animale che è stato soggetto per un anno intero a 20 min/die di vibrazione a 30 Hz e bassa ampiezza (0.3g)

Come si evince dall'osservazione della fotografia di destra l'incremento nella densità trabecolare ossea nell'animale sottoposto al trattamento è notevole ed è stata raggiunta, cosa più importante, con livelli di stress meccanico tissutale 3 ordini di grandezza inferiori rispetto a quelli che possono provocare un danno irreparabile.

Conclusioni

Questi dati suggeriscono in ultima analisi che un allenamento di tipo vibratorio con specifici parametri meccanici possa rappresentare una prima base non farmacologica per il trattamento dell'osteoporosi e più in generale in tutti quei casi in cui ci sia una conclamata diagnosi di osteopenia.

3.4 L'applicazione delle vibrazioni in medicina geriatrica

Uno degli ambiti d'intervento primari della medicina geriatrica è costituito dalla ricerca di strategie atte al raggiungimento dell'indipendenza funzionale del paziente ed al raggiungimento di una qualità di vita soddisfacente e/o comunque ad un suo miglioramento.

Gli obiettivi principali che queste strategie si pongono in termini concreti sono la diminuzione e la prevenzione del disagio funzionale normalmente correlato all'età anagrafica del paziente, oltre che la restituzione dell'indipendenza funzionale del paziente stesso dopo che quest'ultimo abbia attraversato un periodo di malattia acuta. L'indipendenza funzionale in questi casi costituisce il fattore cruciale in grado di determinare la qualità ed il tipo d'intervento, anche perché il concetto stesso d'indipendenza funzionale è fortemente condizionato dalle aspettative di qualità di vita da parte del soggetto.

A questo proposito è importante sottolineare come alcuni studi sottolineino la differenza intercorrente tra l'aspettativa di vita, espressa in termini di longevità, della popolazione femminile, e l'aspettativa formulata in termini d'efficienza fisica da parte della stessa. Infatti se da una parte è ben nota l'alta aspettativa di vita della popolazione femminile in termini d'età, appare quanto meno controverso e problematico il fatto che, per ciò che riguarda l'aspettativa d'efficienza fisica, la popolazione maschile raggiunga livelli decisamente superiori (Runge *et al.*, 2000).

Questa sproporzionalità tra longevità ed efficienza funzionale nella popolazione femminile è stata spesso definita con il termine di "paradosso gerontologico". Il fattore chiave nella determinazione della funzionalità dell'apparato locomotore in età geriatrica è costituito dalla funzionalità muscolare degli arti inferiori, seguito dalla mobilità muscolo-articolare, dalla biomeccanica del cammino e dall'equilibrio statico e dinamico (Guralnick *et al.*, 1995).

Tuttavia, alcuni Autori suggeriscono come il fattore cruciale al fine di prevenire perdite d'equilibrio che possano causare cadute durante la deambulazione, sia la potenza muscolare, ossia il prodotto tra la velocità e la forza muscolare sviluppata durante il movimento stesso (Range *et al.*, 2000).

La capacità della muscolatura degli arti inferiori nel generare potenza può quindi, a giusta ragione,

essere considerato come il fattore cruciale nella prevenzione delle cadute nel soggetto anziano. L'incidenza delle fratture d'anca dovuta alle cadute, raggiunge infatti nella popolazione anziana, cifre drammatiche, dell'ordine del 90% e questo senza considerare le cosiddette fratture d'anca "osteoporotiche".

Un fattore importante a questo proposito e che merita senza dubbio d'essere citato, è costituito dal fatto che la forza generabile da un complesso muscolare è comunque fortemente correlata allo sviluppo della massa ossea ed alla sua capacità di resistenza meccanica, in conformità a quanto enunciato dal paradigma di Utah (Frost *et al.*, 2002).

Inoltre, la situazione di precarietà funzionale, dovuta al deficit muscolare e capace di ingenerare un alto rischio d'evento traumatico viene, nel soggetto anziano, ulteriormente aggravata nel caso di un sovraccarico ponderale (Pinilla *et al.*, 1996).

Dal momento che le fratture d'anca costituiscono uno dei traumi più tragici in grado d'influenzare pesantemente le aspettative di vita del soggetto anziano, oltre naturalmente al suo declino funzionale, diviene imperativa, nell'ambito della medicina geriatrica, la ricerca di tutta una serie di strategie atte alla prevenzione ed alla diminuzione di tale evento.

La prevenzione delle cadute quindi ricade esattamente in questo ambito, dal momento che questa ultime, come prima sottolineato, costituiscono il principale fattore di rischio.

Mettere il soggetto anziano in condizione di poter prevenire un'eventuale caduta dalla posizione eretta, significa metterlo in grado di poter avere una rapida ed efficace risposta neuro-muscolare che si adatti perfettamente alla perturbazione dell'equilibrio subita.

Che le fratture d'anca siano le più frequenti quindi nella persona anziana non stupisce dal momento che, come dimostrato nei paragrafi precedenti, sull'articolazione femorale, dove la testa del femore si innesta nella cavità acetabolare del bacino, insiste una forza pari a poco meno 3 volte il peso corporeo. E' evidente quindi come la capacità di resistenza meccanica dell'articolazione femorale derivante dalla bontà della sua struttura ossea interna sia fondamentale per sopportare tale stress.

Visti i risultati incoraggianti *in vitro* e *in vivo* su alcuni mammiferi la ricerca si è progressivamente spostata verso lo studio dell'efficacia delle vibrazioni ad alta frequenza e bassa ampiezza nei soggetti umani con particolare riguardo alle persone anziane e alle donne in periodo post-menopausale.

3.5 WHOLE BODY VIBRATION: uno studio pilota

Vari studi su modelli animali, sia *in vitro* che *in vivo*, hanno dimostrato l'efficacia di un allenamento vibratorio sull'aumento di massa ossea. Tuttavia nella letteratura scientifica è sempre mancato, almeno fino a qualche anno fa, uno studio serio sull'efficacia di questo allenamento sull'uomo. Se cioè anche l'uomo risponde nella stessa maniera dei modelli animali precedentemente citati.

A questa domanda più che legittima risponde un interessantissimo studio della dott.ssa Sabine Verschueren dell' Università Cattolica di Leuven in Belgio, pubblicato nel 2004 sulla prestigiosa rivista internazionale "*Journal of Bone and Mineral Research*".

Lo studio di Verschueren *et al.* si propone di studiare gli effetti di 6 mesi di allenamento vibratorio (WBV – Whole Body Vibration) sulla densità ossea del femore in un campione casuale di donne post-menopausali.

Alla partecipazione di questo studio sono state reclutate su base volontaria 70 donne in età post-menopausale. L'idoneità per la partecipazione allo studio è stata valutata sulla base di un questionario e attraverso una visita medica. Le donne dovevano essere di età compresa tra 60 e 70 anni, esenti da malattie o trattamenti medici e/o farmacologici che potessero compromettere il metabolismo osseo o la forza muscolare. Anche le donne con indice di T-Score minore di -2.5 (definizione di osteoporosi secondo l' OMS) sono state escluse dallo studio.

Tutti i soggetti sono stati poi assegnati in maniera casuale a 3 differenti gruppi. Un totale di 25 donne è stato allenato per 6 mesi su di una pedana vibrante (gruppo WBV – Whole Body Vibration); un gruppo di 22 donne ha partecipato ad un programma di allenamento di resistenza muscolare (gruppo RES); le restanti 23 donne sono servite per costituire il gruppo di controllo e non hanno partecipato ad alcun allenamento (gruppo CON).

Per quanto riguarda i primi due gruppi in entrambi i casi i programmi di allenamento sono stati caratterizzati da 72 sessioni di allenamento in un periodo di 24 settimane; la frequenza dell'allenamento è stata stabilita in 3 volte la settimana, con almeno un giorno di riposo tra due sessioni consecutive.

	WBV (n = 25)	RES (n = 22)	CON (n = 24)	p Value
Age (years)	64.6 ± 3.3	63.90 ± 3.8	64.2 ± 3.1	0.79
Years since menopause	16.9 ± 6.3	15.5 ± 6.0	14.6 ± 6.6	0.47
Body mass (kg)	66.5 ± 8.9	70.47 ± 9.6	68.56 ± 14.5	0.75
Height (m)	1.59 ± 0.05	1.61 ± 0.06	1.60 ± 0.06	0.39
BMI (kg/m ²)	26.34 ± 3.6	27.4 ± 3.5	26.51 ± 5.8	0.70
BMD whole body (g/cm ²)	1.02 ± 0.09	1.01 ± 0.08	1.03 ± 0.06	0.84
BMD proximal femur (g/cm ²)	0.88 ± 0.14	0.84 ± 0.09	0.84 ± 0.11	0.64
BMD lumbar spine (g/cm ²)	0.90 ± 0.14	0.90 ± 0.14	0.93 ± 0.14	0.71
Osteocalcin (ng/ml)	36.4 ± 7.4	33.7 ± 8.3	32.4 ± 6.3	0.71
C-telopeptide (ng/ml)	0.416 ± 0.159	0.454 ± 0.154	0.477 ± 0.244	0.55
Isometric strength (N.m)	113.0 ± 22.0	115.6 ± 24.2	114.3 ± 21.1	0.17
Dynamic strength (N.m)	81.1 ± 15.2	89.2 ± 16.0	83.7 ± 15.4	0.24
Fat mass (g)	24131 ± 5583	25332 ± 6507	25914 ± 9144	0.68

tabella 3.1 Caratteristiche fisiche e biochimiche dei vari gruppi in esame

La tabella 3.1 riporta le caratteristiche medie dei 3 gruppi di donne relativamente ad alcuni parametri fisici, biologici e biochimici e che serviranno come punto di partenza per poi confrontare gli stessi con quelli misurati alla fine del periodo di allenamento.

I parametri per noi di maggior interesse sono quelli contrassegnati dall'indice BMD (Bone Mass Density – Densità di Massa Ossea) essendo un indicatore diretto della mineralizzazione del tessuto osseo.

Gruppo WBV (Whole-Body-Vibration)

I soggetti nel gruppo WBV hanno svolto esercizi statici e dinamici su una piattaforma vibrante prodotta da un noto marchio americano. I carichi di allenamento sono stati progressivamente aumentati durante l'intera durata dello studio. L'intensità dell'allenamento è stata anch'essa sistematicamente aumentata incrementando sia la durata di una sessione di vibrazione che il numero di serie di un singolo esercizio (o anche il numero di differenti esercizi).

I periodi di riposo sono stati man mano accorciati e, sempre nell'ottica di aumentare l'intensità dell'allenamento, sono stati variati sia i parametri di ampiezza dell'oscillazione (bassa, 1.7mm ; alta, 2.5mm) che la frequenza (35-40 Hz).

La durata di una sessione di allenamento vibratorio nel gruppo WBV è stata al massimo di 30 minuti, inclusivi sia della fase di riscaldamento che quella di rilassamento finale.

Un ultimo dato: l'accelerazione media di picco della vibrazione sinusoidale, registrata opportunamente da un accelerometro, era compresa tra 2.28g e 5.09g

Gruppo RES (*Resistenza muscolare*)

I soggetti appartenenti al gruppo RES, e cioè ai soggetti che si allenavano in modo tradizionale presso il centro di fitness dell'Università belga, erano invece sottoposti ad un allenamento di tipo standard consistente in una fase di riscaldamento di 20 minuti di step, corsa, o bicicletta.

Dopo il riscaldamento i partecipanti sono andati incontro ad un programma di resistenza usando le più comuni macchine che si possono trovare in qualsiasi palestra mediamente attrezzata come la *leg press*, *leg extension* e *knee extensors*.

Anche in questo caso il carico di lavoro è stato progressivamente aumentato durante l'arco dei 6 mesi di allenamento.

Gruppo CON (*gruppo di controllo*)

Per quanto riguarda i soggetti appartenenti al gruppo di controllo è stato chiesto a questi di mantenere costante il loro livello di esercizio fisico così come ciascuno di essi era abituato a fare in precedenza, senza cioè cambiare i propri stili di vita. Durante le 24 settimane dello studio i soggetti hanno compilato periodicamente delle schede riportando il loro grado di attività fisica.

Misura del BMD (*Bone Mass Density – Densità di Massa Ossea*)

La misura della densità ossea è stata misurata sia all'inizio dello studio che alla fine dei 6 mesi di allenamento. Nella fattispecie sono stati presi in considerazione gli indici BMD sia del femore che del corpo totale (esame cosiddetto *total-body*).

La tecnica adottata per il calcolo del BMD è la DEXA (in APPENDICE A si riporta copia di un documento originale relativo proprio ad un'indagine DEXA su una paziente donna).

Risultati

Come mostrato nella figura 3.6 l'indice BMD totale del femore nel gruppo di allenamento WBV è aumentato nel tempo (+0.93%) mentre nessun rilevante cambiamento è stato osservato nel BMD dei soggetti partecipanti al gruppo RES (-0.51%) e al gruppo di controllo (-0.62%).

Risulta quindi che il gruppo WBV rispetto al gruppo di controllo ha beneficiato di un incremento netto del +1.55% rispetto all'indice BMD femorale. Un beneficio netto simile (+1.53%) si osserva se si mette a confronto il gruppo WBV con quello RES.

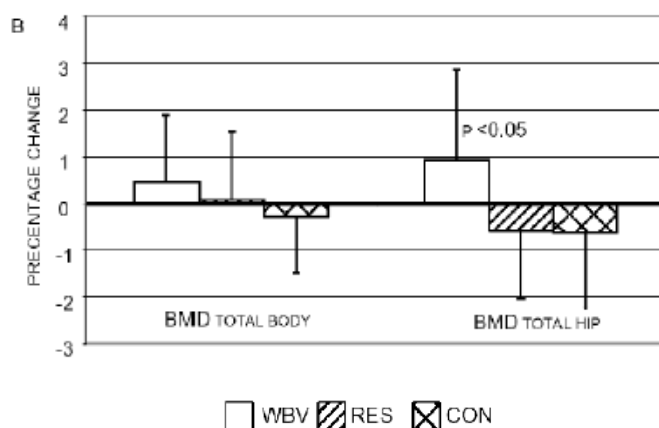


fig. 3.6 Cambiamenti (%) dopo 24 settimane di allenamento nell'indice BMD femorale

	WBV group	CON group	Between-group difference	
			Mean	p Value
Isometric strength	+15.10	-2.49	17.59	<0.001
Isotonic strength	+16.47	+2.23	14.24	<0.001
Total hip BMD	+0.93	-0.62	1.55	0.005
Total body BMD	+0.44	-0.28	0.72	0.24
Muscle mass	-0.08	-1.2	-1.12	0.57
Fat mass	-2.3	+0.5	2.8	0.09

	WBV group	RES group	Between-group difference	
			Mean	p Value
Isometric strength	+15.10	+16.49	-1.39	0.99
Isotonic strength	+16.47	+10.59	5.88	0.54
Total hip BMD	+0.44	+0.14	0.30	0.01
Total body BMD	+0.93	-0.51	1.44	0.99
Muscle mass	-0.08	+0.06	-0.14	0.99
Fat mass	-2.3	-3.1	0.66	0.99

	RES group	CON group	Between-group difference	
			Mean	p Value
Isometric strength	+16.49	-2.49	18.98	<0.001
Isotonic strength	+10.59	+2.23	8.36	0.05
Total hip BMD	+0.14	-0.28	0.42	0.99
Total body BMD	-0.51	-0.62	0.11	0.99
Muscle mass	+0.06	-1.2	1.26	0.37
Fat mass	-3.1	+0.5	-3.60	0.01

tabella 3.2 Tabella di cambiamenti medi (%) e differenze tra i vari gruppi presi due a due¹¹

11 Nella seconda tabella si osserva un errore: gli indici di "Total hip BMD" e "Total body BMD" sono invertiti.

Conclusioni

Un numero sempre maggiore di studi dimostra che la sopportazione di un carico rappresenta un fattore cruciale sull'influenza che ha sulla massa ossea (5)¹².

L'incremento della densità ossea dopo un carico dimostra come il tessuto osseo si adatta ai cambiamenti nell'ambiente meccanico in cui si muove; questo processo permette allo scheletro di resistere alle forze in gioco dovute alla normale attività funzionale. (17,18)

Tuttavia, particolarmente negli individui più anziani, esercizi di sopportazione del carico relativamente intensi possono evidentemente aumentare il rischio di fratture e/o danni all'apparato scheletrico in generale. (19)

Inoltre esiste un'evidenza sperimentale che gli effetti osteogenici di sopportazione di un carico possono venire meno con l'avanzare dell'età (20).

Scopo della ricerca è quello quindi di continuare a trovare strategie alternative che rendano l'effetto del "carico" meno rischioso e/o che possano migliorare l'efficacia della risposta adattiva dell'osso al carico.

Il paradigma di allenamento proposto nello studio di Verschueren *et al.* potrebbe potenzialmente offrire una siffatta strategia per le donne in età post-menopausale, dal momento che i risultati dimostrano che un periodo di 24 settimane di allenamento WBV, che carica meccanicamente l'osso evocando anche contemporaneamente contrazioni muscolari di tipo riflessivo, non solo non ha prodotto quegli effetti collaterali che normalmente sono associati alle vibrazioni ma ha anche determinato un aumento dell'indice BMD del femore.

Ancora: il cambiamento medio nella densità ossea totale del femore nel gruppo WBV (misurato in un incremento netto dell' 1,5% dopo i 6 mesi in relazione al gruppo di controllo) è molto vicino dal punto di vista quantitativo all'incremento BMD osservato dopo 6 mesi in recenti trial clinici coinvolgenti soggetti osteoporotici trattati con farmaci antiriassorbenti (21,22), supportando in ultima analisi la rilevanza clinica dello studio di Verschueren *et al.*

Altri studi hanno dimostrato come sollecitazioni vibratorie con relativamente grandi ampiezze ed elevate frequenze di stimolazione siano tra le più osteogeniche (23,24). L'esperimento di Verschueren *et al.* combina entrambi questi due aspetti.

12 In questo paragrafo i numeri tra parentesi indicano il riferimento bibliografico corrispondente.

Tuttavia molti quesiti rimangono dopo questa indagine, per esempio se questi effetti osteogenici di breve termine persistano nel tempo o se il protocollo di allenamento possa essere in qualche modo ottimizzato per aumentare questi effetti osteogenici.

In conclusione si può comunque affermare senza tema di smentita al momento che un programma di allenamento di tipo WBV di 6 mesi rivolto a donne in stato di buona salute e in età post-menopausale sia in grado di modificare la densità ossea totale del femore, la cui debolezza strutturale ricordiamo essere uno dei principali fattori di rischio per la frattura dello stesso in età geriatrica.

4 La pedana “GLOBUS PHYSIOPLATE”

Negli ultimi anni, in virtù dei recenti sviluppi del mercato e della sempre più crescente letteratura in materia, l'azienda GLOBUS ITALIA SRL, leader nel settore della produzione e distribuzione di apparecchi elettromedicali e di valutazione sportiva, ha pensato di sviluppare una pedana vibrante che potesse rispondere a questa nuova domanda, proveniente sia dagli ambienti sportivi che da quelli medico-riabilitativi.

La ricerca di un design nello stesso tempo accattivante e funzionale unita alla semplicità d'uso grazie all'impiego delle più moderne tecnologie per l'interfaccia utente ha reso possibile lo sviluppo della piattaforma vibrante conosciuta col nome commerciale di PHYSIOPLATE.

Lo scopo del tirocinio formativo, una volta inserito nell'ufficio Ricerca e Sviluppo dell'azienda, è stato quello di prendere parte allo sviluppo della macchina inteso nel suo senso più ampio.

Nella fattispecie sono stato reso responsabile nel seguire i seguenti aspetti:

- **Sviluppo firmware/software della pedana**, coordinando le varie figure aziendali ed extra-aziendali (terzisti fornitori) e contribuendo alla stesura e/o miglioramento dell'interfaccia utente (firmware e software)
- **Stesura di alcune parti del Fascicolo Tecnico** del prodotto quali la redazione del manuale tecnico di uso e di servizio e il supporto scientifico alle affermazioni che l'azienda fa nei confronti del prodotto stesso (validazione scientifica) e di cui la presente relazione è parte integrante ed essenziale.
- **Misura delle prestazioni** della macchina mediante l'utilizzo di opportuni sistemi di misura.
- **Supporto tecnico all'assistenza clienti** sia inteso come *customer care* interno all'azienda che come assistenza vera e propria on site presso il cliente.



fig. 4.1 Il modello GOLD nei due colori disponibili



fig. 4.2 Il modello FIT nei due colori disponibili

4.1 Firmware/Software

Firmware

L'interfaccia utente della pedana è costituita da un display monocromatico e da un controllo touch di tipo resistivo. La logica di bordo invece consta di un hardware sviluppato attorno al microprocessore *eZ80 Acclaim!* della ZILOG accompagnato da una scheda di controllo comandata da una FPGA il cui scopo è quello di correggere e ricostruire i sincronismi del video tra il microprocessore e il display.

Una parte del tempo, ancorché breve, è stata dedicata alla correzione ed implementazione di nuovi algoritmi di navigazione all'interno del sorgente del programma di navigazione con cui viene appunto programmato il microprocessore eZ80. Il linguaggio utilizzato è stato il C.

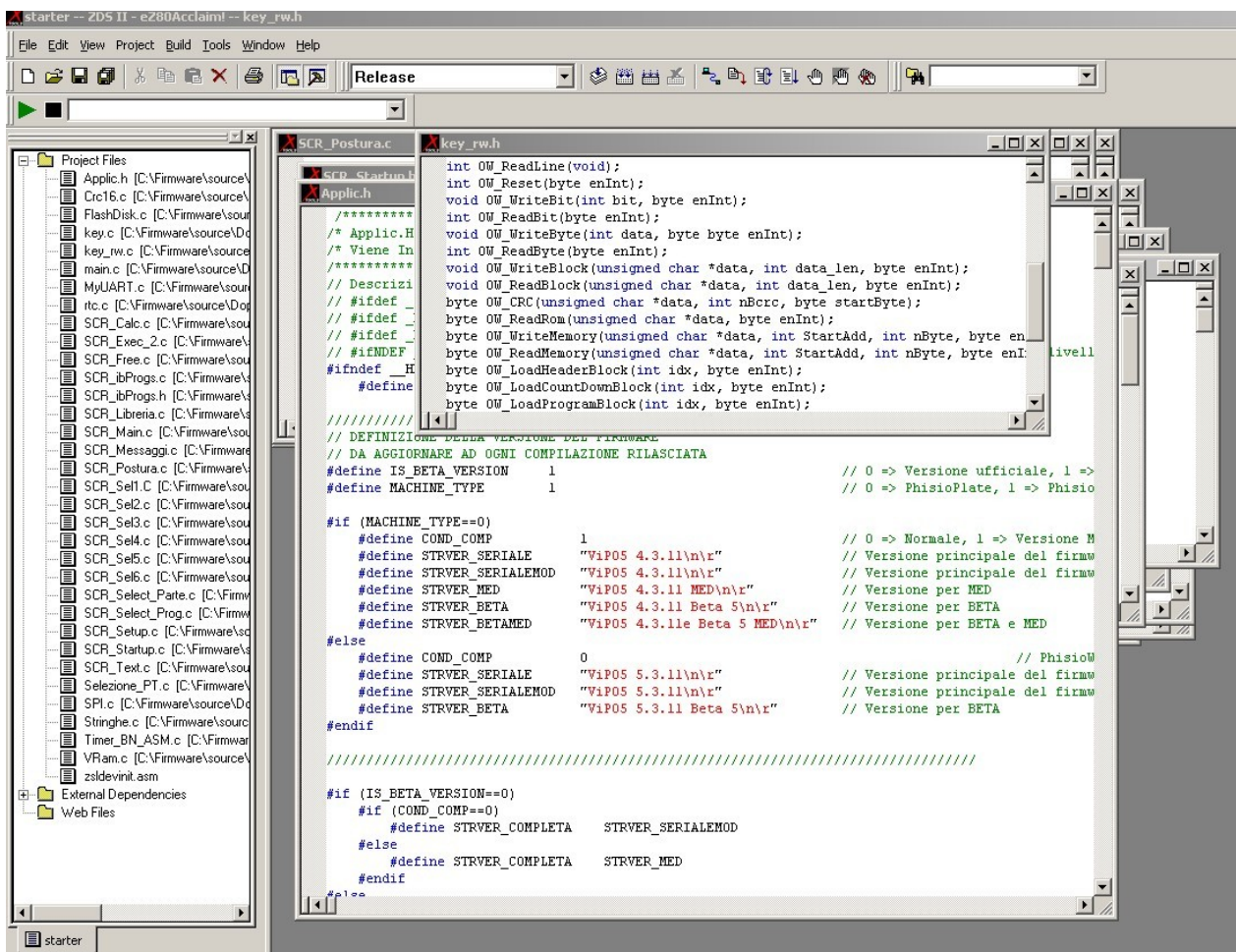


fig. 4.3 Una schermata dell'ambiente di sviluppo (IDE) per il firmware del display della pedana.

Software

La rivisitazione di alcune parti dell'interfaccia di navigazione è quella che, nella parte del tempo dell'esperienza formativa dedicata allo sviluppo del prodotto, ha richiesto più ore di lavoro dal momento che l'esigenza di una nuova e migliorata navigazione proveniva direttamente dalla direzione commerciale la quale si era impegnata a soddisfare una precisa richiesta di un importante cliente.

Sebbene dal punto di vista strettamente tecnico anche in questo di tipo di programmazione si va, alla fine di tutto, a programmare un hardware, ho preferito distinguere i due aspetti perché la navigazione agisce ad un livello di astrazione superiore, avendo a che fare con immagine BMP, file di testo di programmi e dati ecc, con oggetti cioè che sono d' uso "comune" e non richiedono necessariamente la conoscenza di un linguaggio di programmazione.

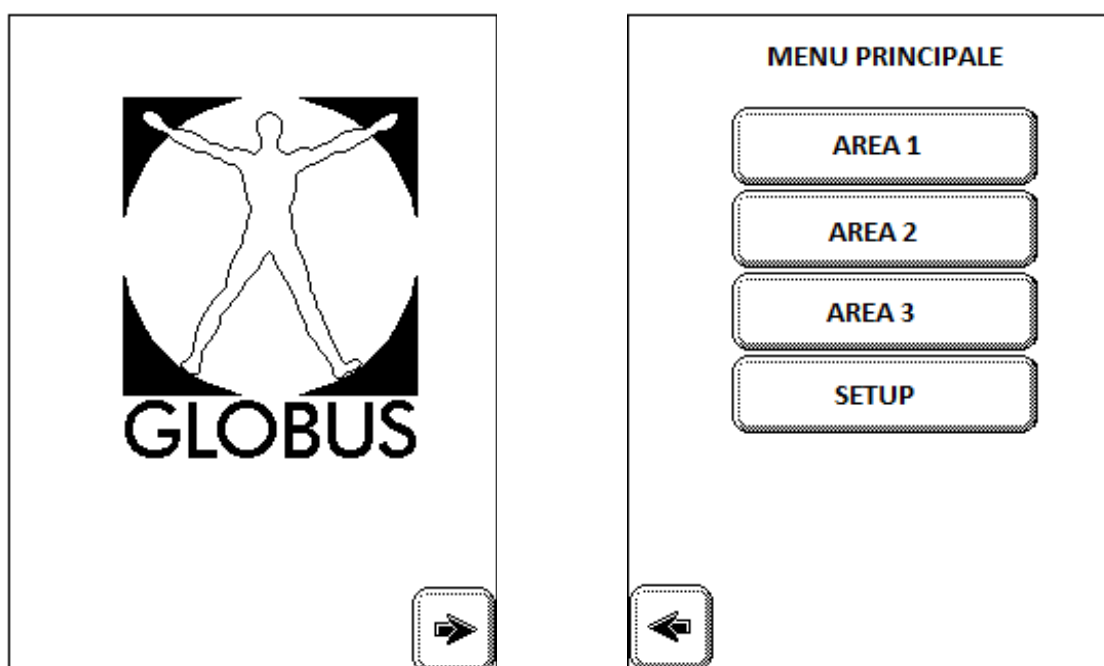


fig. 4.4 Le prime due schermate dell'interfaccia grafica utente di navigazione.

In figura 4.4 sono rappresentate le immagini .BMP delle prime due schermate che si presentano all'utente quando la pedana viene accesa. Nella fattispecie la figura di destra rappresenta il menu principale dove l'utente può scegliere un particolare set di programmi orientato ad un obiettivo

specifico e che in questo documento sono stati sostituiti con una dicitura generica di AREA.

Una volta entrati nel programma di allenamento desiderato l'utente è invitato a scegliere la parte del corpo che vuole allenare.

Originariamente la parte del corpo veniva scelta mediante uno *scroll* continuo di immagini bitmap.

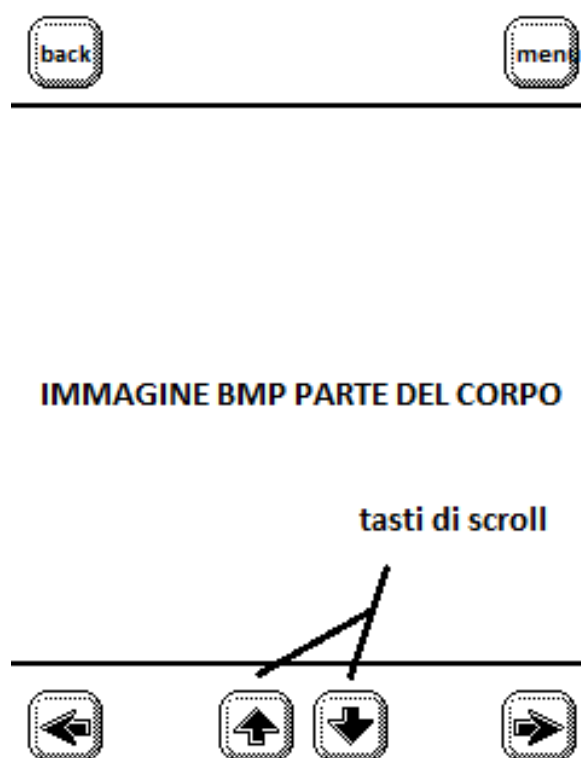


fig. 4.5 La schermata di selezione della parte del corpo mediante *scroll* singolo delle immagini (freccia SU e GIU).

Questo approccio per la scelta della parte del corpo da trattare si è dimostrato piuttosto infelice dal momento che si rende necessario da parte dell'utente passare in rassegna le immagini una ad una in modo lineare fino a quando si giunge a quella desiderata.

Nell'ottica quindi di semplificare la navigazione e nello stesso tempo con la volontà anche di ridurre i tempi della navigazione al minimo si è deciso assieme alla direzione commerciale di ripensare *in toto* il meccanismo della scelta della parte del corpo.

L'unico modo per ridurre al minimo i tempi di attesa e di scelta tale per cui sia necessario uno e un solo tocco sullo schermo è quello di visualizzare contemporaneamente tutte le possibile scelte (o

comunque un loro sottoinsieme relativamente numeroso) all'interno della stessa area visibile.

Trattandosi di parti del corpo la soluzione è stata quasi immediata e non è stato necessario ricorrere a particolari artifici grafici.

La visualizzazione delle parti del corpo compatibili con l'esercizio precedentemente scelto saranno ora visualizzate su una figura rappresentante il corpo umano e i suoi distretti muscolari.

La scelta è caduta necessariamente su una figura di corpo umano disposta come l' *Uomo Vitruviano* di Leonardo da Vinci.

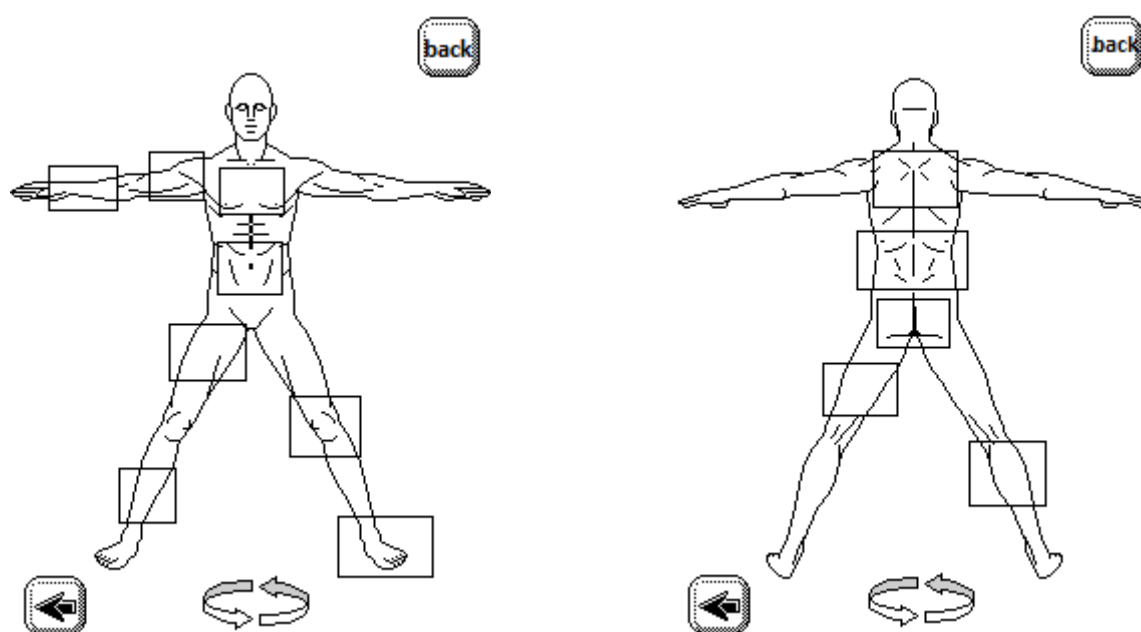


fig. 4.6 La nuova interfaccia grafica che permette di scegliere la parte del corpo.

La fig. 4.6 mostra le due nuove schermate (corpo visto di fronte e corpo visto dal retro) che sono state sviluppate per la scelta della parte del corpo. I rettangoli disegnati sopra i vari distretti muscolari rappresentano le aree di *touch*, ovvero le aree dello schermo sensibili al tocco e che intercettano l'evento segnalandolo al firmware sottostante. E' possibile commutare le due immagini mediante la pressione dell'icona in basso rappresentante le frecce.

In questo modo l'utente in un solo colpo d'occhio riesce ad identificare subito ciò che vuole scegliere senza dover effettuare uno *scroll* lineare e poco pratico.

Le aree di *touch* non sono fisse, non fanno cioè parte dell'immagine BMP sottostante ma vengono di volta in volta disegnate tutte e solo quelle che sono compatibili con l'esercizio precedentemente scelto, sono cioè disegnate a *runtime* dal firmware stesso.

Per capire se c'è stato effettivamente un miglioramento con l'introduzione della nuova interfaccia grafica si propongono qui di seguito due tabelle comparative tra l'interfaccia originaria e quella nuova in termini sia di numero di pressioni sullo schermo che in termini di tempo effettivo per fare la scelta e proseguire nella navigazione. Si valutano ovviamente sia il caso migliore che il caso peggiore.

Caso MIGLIORE	n. tocchi = n. immagini	secondi
PRIMA	1	1
DOPO	1	1

tabella 4.1 Tabella di confronto nell'ipotesi migliore (parte del corpo in posizione 1 su un totale di n immagini)

Caso PEGGIORE	n. tocchi = n. immagini	secondi
PRIMA	n	n
DOPO	2^*	2

tabella 4.1 Tabella di confronto nell'ipotesi peggiore (parte del corpo in posizione n su un totale di n immagini)

Si deduce quindi che nell'interfaccia originaria il tempo di attesa poteva variare da un minimo di 1 secondo ad un massimo di n secondi, ovvero un tempo proporzionale al numero di immagini presenti. Con la nuova interfaccia invece anche nel caso peggiore sono necessari al più 2 tocchi per poter effettuare la scelta e proseguire nella navigazione.

Il beneficio apportato dalla nuova interfaccia grafica utente è quindi reale e migliora considerevolmente l'usabilità della stessa.

Di seguito due immagini che mostrano, rispettivamente, un particolare del processo di programmazione del display e del software per programmare la libreria delle immagini.

* Si considerano 2 tocchi poiché si deve commutare prima sulla seconda figura e poi scegliere la parte del corpo.

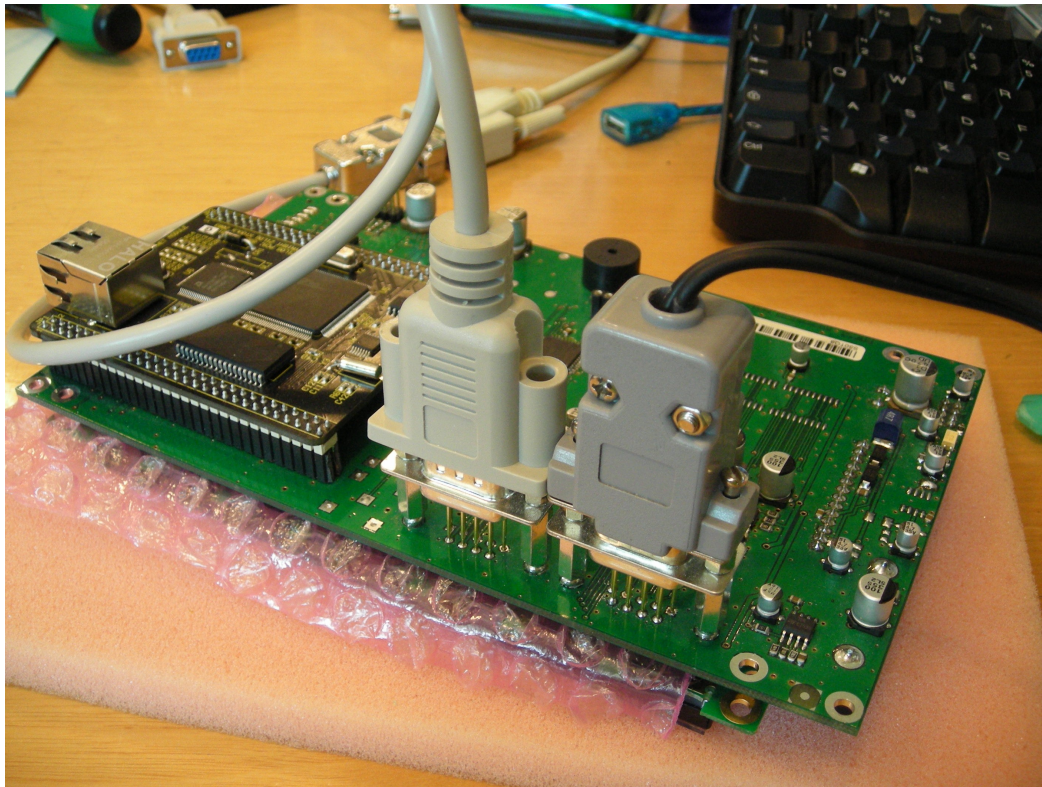


fig. 4.7 Particolare della programmazione del display

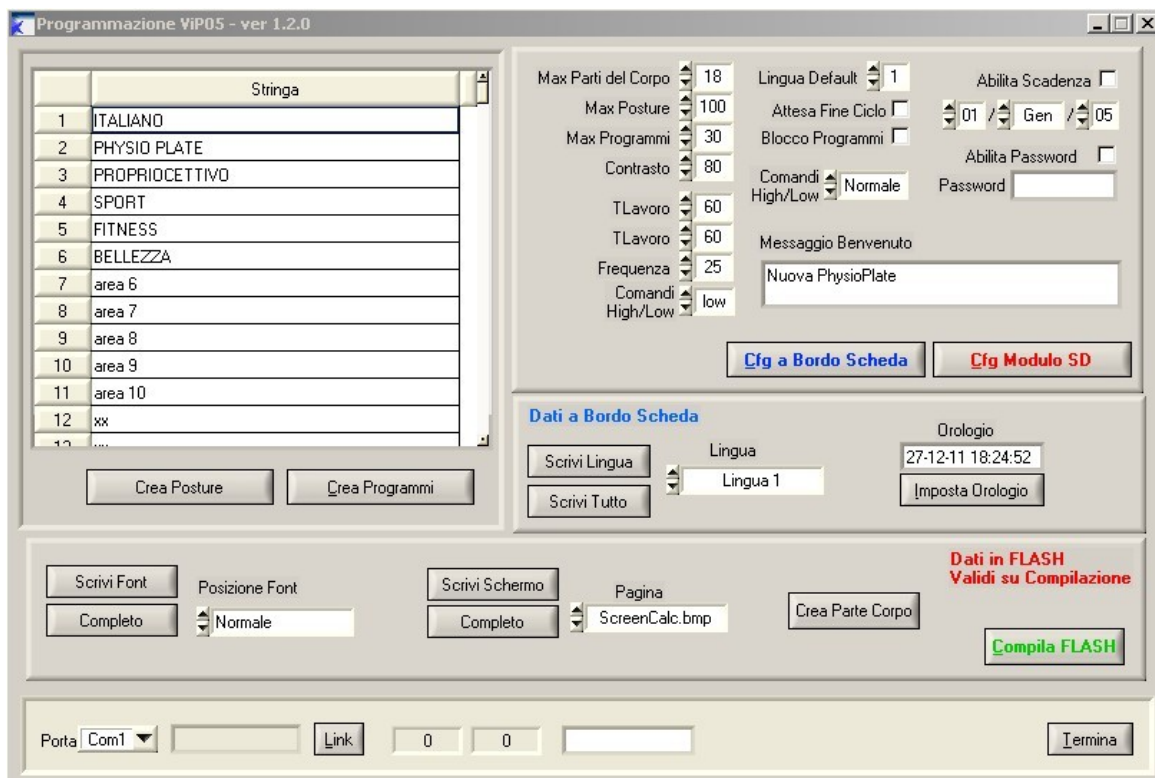


fig. 4.6 Il software utilizzato per programmare la libreria immagini e le stringhe di testo

4.2 La Marcatura CE e Il Fascicolo Tecnico

La Marcatura CE

La direttiva macchine 2006/42/CE e le altre direttive comunitarie, definiscono tutta la documentazione che il fabbricante, il suo mandatario se il fabbricante si trova fuori della CEE o l'importatore deve produrre per poter apporre il marchio CE.

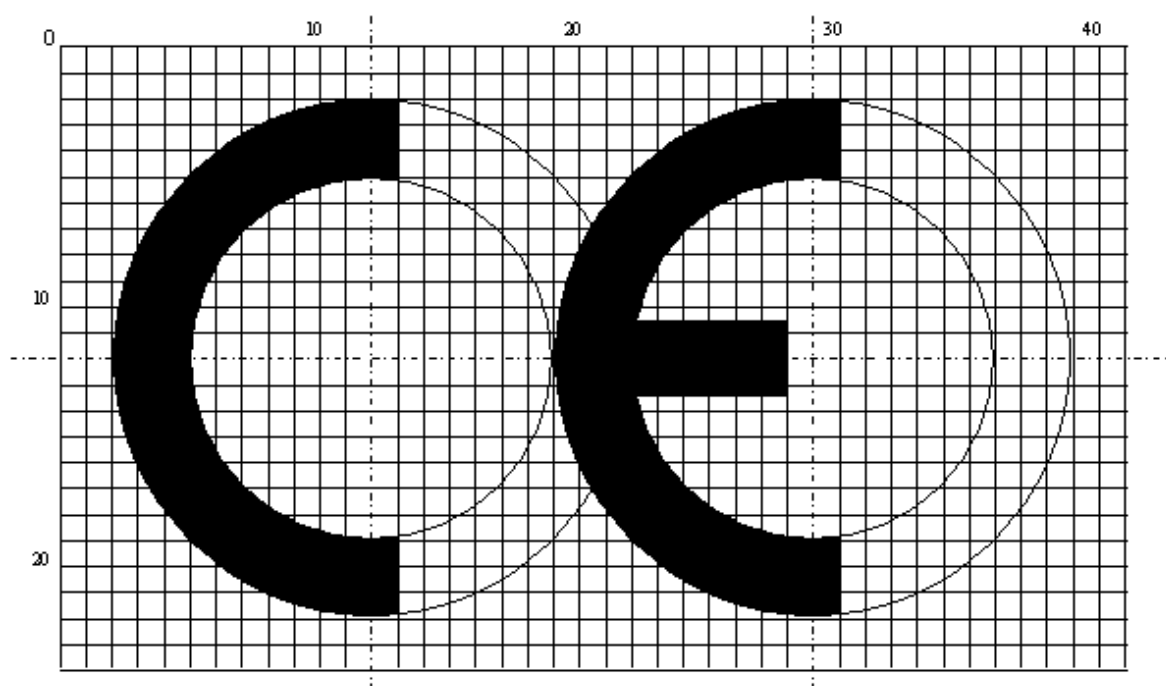


fig. 4.7 Il marchio CE originale con le rispettive quote e geometrie

Il punto fondamentale da cui partono tutte le direttive e tutte le normative che vengono emesse in merito al Marchio CE è la sicurezza.

Il legislatore quando approva e pubblica direttive e norme, parte dalla necessità di garantire all'utente finale la massima sicurezza possibile, compatibilmente con i progressi della tecnica e le possibilità produttive, per questa ragione molte norme e direttive vengono aggiornate in continuazione.

E' chiaro quindi come siano i requisiti di sicurezza a determinare la complessità delle procedure da attivare per applicare il Marchio CE su un prodotto e non il suo costo commerciale o la sua

diffusione.

Tanto più un prodotto può creare danni all'utente, come nel caso delle macchine, tanto più accurata deve essere l'analisi dei rischi e tanto più complessi gli interventi per eliminare o ridurre i pericoli.

Per tali ragioni e non per speculazioni commerciali, l'assistenza o l'attività eseguita internamente per applicare il Marchio CE, possono avere un costo estremamente variabile e passare da poche centinaia di euro a svariate migliaia. Proprio per garantire un minimo di sicurezza il Marchio CE può essere apposto solo dopo aver seguito un percorso ben definito, che non è la compilazione burocratica di moduli, ma la valutazione attenta di caratteristiche e circostanze.

E' necessario affrontare quindi l'applicazione del Marchio CE con l'obiettivo di ottenere dei prodotti sicuri prima ancora che funzionali.

La parte più importante della documentazione e della stessa marcatura CE, indicata in tutte le direttive relative ai prodotti soggetti a marcatura, è rappresentata dal Fascicolo Tecnico (d'ora in avanti FT).

Il FT è una raccolta di tutti i documenti realizzati durante la progettazione, la costruzione, il collaudo della macchina. In esso sono inclusi: le caratteristiche dei materiali utilizzati, i disegni costruttivi, gli schemi, la documentazione del materiale da commercio, le misurazioni di compatibilità elettromagnetica e tutte le altre caratteristiche principali del prodotto.

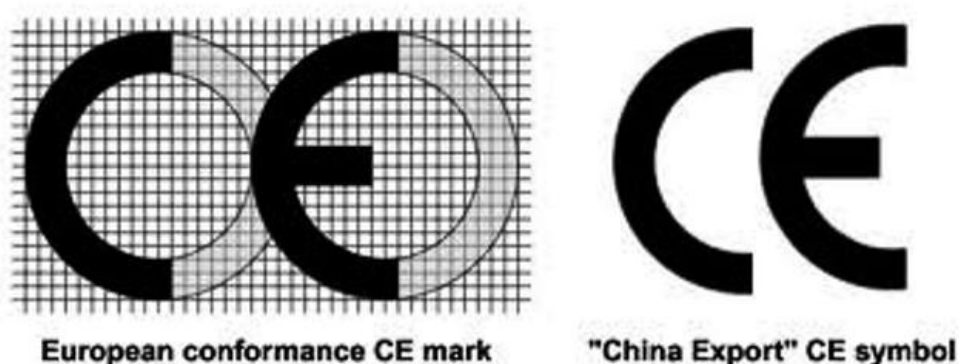


fig. 4.8 Il marchio CE originale a confronto con l'ambiguo simbolo "China Export"

Il Fascicolo Tecnico di Prodotto

Abbiamo visto quindi come la Marcatura CE richieda anche e soprattutto il FT.

Questo documento serve a documentare le scelte progettuali e costruttive messe in atto al fine di dimostrarne la conformità. In esso, dunque, si giustificano e descrivono le scelte, le soluzioni e le problematiche relative all'uso e al ragionevolmente prevedibile impiego della macchina in questione.

Il FT costituisce l'elemento chiave per la valutazione della conformità del prodotto, nell'ambito del controllo del mercato da parte degli Stati membri. Questo perché, nella maggioranza dei casi, la valutazione della conformità si basa esclusivamente sulla dichiarazione di conformità fatta dal fabbricante, senza l'intervento di una terza parte o di un Organismo Notificato. Una sorta di autocertificazione.

Nel dettaglio esso :

- comprende le informazioni su progettazione, costruzione e funzionamento del prodotto.
- deve riportare una descrizione generale che includa, anche per le varianti, disegni e schemi di progettazione e costruzione.
- include risultati dell'analisi dei rischi applicabili. Questa è la parte più importante del documento, ed è da ritenersi assolutamente indispensabile. Tale intervento, per il quale possono essere applicate differenti metodologie, mira ad analizzare in dettaglio le caratteristiche meccaniche, elettriche, idrauliche, ambientali e operative della macchina, allo scopo di evidenziare possibili fonti di rischio per l'operatore e per la macchina stessa. Dall'analisi, da farsi preferibilmente sul prototipo, scaturisce un elenco di rischi esistenti, che dovrebbero essere eliminati in sede progettuale. Ove ciò non sia possibile, e il rischio si presenti tale anche sulla versione commercializzata, dovranno essere citate tutte le contromisure che l'operatore dovrà adottare per le cautele del caso. Tali informazioni, identificate con il termine "rischi residui", dovranno essere riportate sul manuale di uso e manutenzione.
- elenco delle norme e delle soluzioni alternative adottate per soddisfare i requisiti essenziali
- caratteristiche dei materiali utilizzati

- documentazione del materiale da commercio
- calcoli, prove, controlli e istruzioni per l'uso

Al contrario del Manuale d'uso e manutenzione, il FT è un documento riservato, quindi il cliente non può servirsi della direttiva per richiederlo.

Deve essere archiviato presso il costruttore e non è necessario che sia fisicamente assemblato.

In genere il Fascicolo Tecnico si suddivide in due parti:

A - PARTE IMMEDIATAMENTE DISPONIBILE

Questa prima parte contempla solo la documentazione indispensabile, essenziale e di rapido allestimento per evidenziare il soddisfacimento dei requisiti essenziali di sicurezza della Direttiva per il prodotto da commercializzare.

Contiene:

- dati di identificazione del fabbricante e del prodotto
- elenco delle norme armonizzate o delle soluzioni alternative applicate
- descrizione del prodotto con schema d'insieme
- eventuali istruzioni d'uso

B - PREPARABILE IN UN TEMPO RAGIONEVOLE

Comprenderà solo gli aspetti coinvolti dal motivo della richiesta e tutti i documenti richiesti dalle Direttive di riferimento.

Uno stato membro può richiedere la parte A nella propria lingua ufficiale. Sarà accordato un ragionevole tempo per la traduzione. In nessun caso può essere richiesta una traduzione giurata.

La mancata presentazione del FT è sufficiente per dubitare della conformità.

Nella redazione, il fabbricante deve tener presente che la richiesta del FT presuppone che qualcosa di grave potrebbe succedere o è già successo e che al FT è spesso affidata la difesa della propria azienda e dei propri prodotti.

La risoluzione del Consiglio del 7 maggio 1985 precisa che, nel caso di dichiarazioni di conformità del fabbricante, le autorità nazionali che abbiano fondati motivi per credere che un prodotto non risponda, sotto tutti gli aspetti, al livello di sicurezza richiesto, hanno il diritto di chiedere al produttore o all'importatore di presentare i dati relativi agli esami effettuati in ordine alla sicurezza.

Se il produttore o il suo rappresentante non presenta questa documentazione a fronte di una richiesta delle autorità, questo comportamento sarà sufficiente per dubitare dell'effettiva conformità del prodotto ai requisiti della Direttiva.

La quantità e il livello di dettaglio delle informazioni presenti nel FT della costruzione dipendono dalle caratteristiche della macchina e da quanto è tecnicamente necessario per dimostrare la conformità alle norme armonizzate, se sono state eseguite dal fabbricante, e ai requisiti essenziali di sicurezza della Direttiva.

La documentazione deve risultare di facile consultazione, lettura e comprensione e le informazioni devono essere sempre commisurate alla complessità, alla natura e alla rilevanza dei rischi correlati alla macchina.

L'obbligo di tenere a disposizione almeno un FT all'interno del territorio comunitario nasce nel momento dell'immissione del prodotto sul mercato comunitario, a prescindere dalla sua provenienza geografica e spetta al fabbricante o al suo mandatario stabilito nella Comunità.

Se il fabbricante non è stabilito nella Comunità ed in assenza di un mandatario, l'obbligo spetta alla persona responsabile dell'immissione del prodotto sul mercato comunitario.

4.3 Misura delle prestazioni

Un'altra parte importante dell'esperienza formativa è stata quella di verificare sperimentalmente la bontà della macchina mediante alcuni test sul prodotto finito.

Abbiamo visto precedentemente come l'accelerazione sia un parametro fondamentale per questo tipo di dispositivi ed è quindi logico aspettarsi che uno dei parametri che caratterizzano maggiormente una pedana vibrante sia la sua capacità di fornire un'adeguata accelerazione, normalizzata ed espressa per esigenze commerciali e di semplicità in termini di numero di **g**.

La misura di questo parametro oltre ad essere un fattore importante per la direzione commerciale è anche una misura molto utile ai fini della qualità del prodotto stesso e si integra perfettamente in una logica tipica di un Sistema di Gestione della Qualità Aziendale.

Per esempio una misura di accelerazione difforme dalla media può essere l'indice di un problema di meccanica del motore o della struttura ed è fondamentale capire dove risiede il problema e se questo è sistematico, casuale, comune ad un lotto di produzione ecc... al fine di identificare la giusta manovra correttiva che può andare da una banale riparazione in loco ad una più seria e problematica questione di non conformità del fornitore.

Il mio compito è stato quindi quello di :

- identificare ed acquistare un opportuno sistema di misura che fosse sia facilmente installabile sulla pedana e nello stesso tempo fornisse i dati in uscita in un formato sufficientemente "in chiaro" da permetter una post-elaborazione quasi immediata senza dover ricorrere a sviluppare hardware ad hoc per lo scopo.
- effettuare una completa e precisa serie di misure di accelerazione sui vari modelli di pedana presi a campione e, con riferimento ad una stessa pedana, provare i vari livelli di accelerazione variando i parametri di funzionamento della macchina, quali frequenza e ampiezza¹³.

13 La pedana vibrante GLOBUS PHYSIOPLATE dispone di due ampiezze di vibrazione: (LOW) 2 o (HIGH) 4mm

Alla fine la scelta del dispositivo di acquisizione dati è ricaduta sul seguente modello:

- **CrossBow Technology, modello CXL25LP3Z**

E' un accelerometro triassiale (X, Y, Z) con fondo scala 25g. In basso una foto dell'accelerometro.



fig. 4.9 Foto dell'accelerometro (la foto non rappresenta il modello effettivamente utilizzato)

Insieme all'accelerometro vero e proprio è stato acquistato anche un kit di sviluppo che permette l'acquisizione e il trattamento del segnale in modo semplice ed efficace tramite un software essenziale e di facile utilizzo.



fig. 4.10 Kit di sviluppo dell'accelerometro

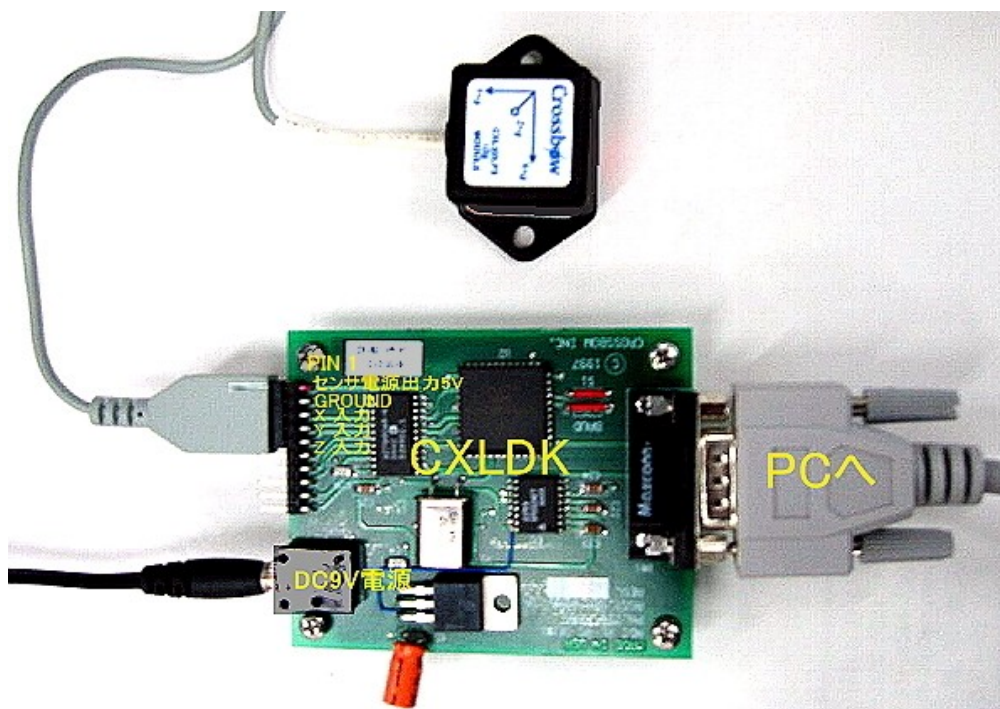


fig. 4.11 Il sistema di acquisizione visto nel suo complesso

[Si rimanda all' APPENDICE B per i datasheet sia dell'accelerometro che del sistema di acquisizione]

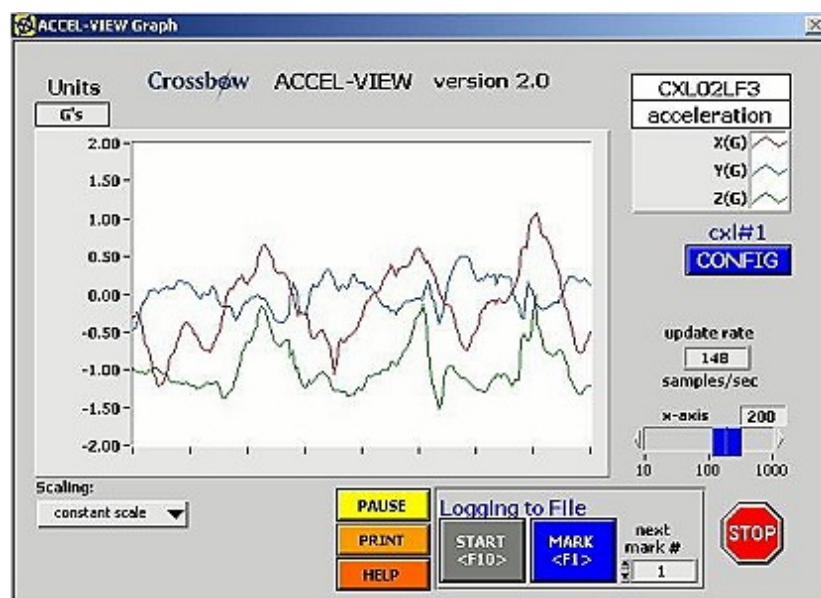


fig. 4.12 Una schermata del software di acquisizione

Dopo aver ideato un opportuno sistema di ancoraggio del dispositivo di acquisizione sul piatto di vibrazione della pedana in posizione centrale, è stato possibile cominciare la raccolta dati.

Una misura di questo genere ha permesso di verificare la vibrazione sotto due distinti aspetti:

- la bontà dell'uniassialità della vibrazione, intesa come capacità del piatto di vibrazione di muoversi il più possibile solo lungo l'asse verticale (asse Z) cercando di limitare i movimenti nelle altre due direzioni spaziali (X e Y)
- la capacità di fornire un'adeguata accelerazione verticale espressa in termini di ***g***

Il software registra i dati in un semplice file di testo che successivamente può essere importato in un comune programma di fogli di calcolo per la creazione del grafico.

L' **APPENDICE C** riporta una serie di documenti a questo proposito e comprende sia un esempio di dati grezzi che una serie di grafici ottenuti da vari modelli di pedana, a differenti parametri di vibrazione.

Conclusioni

L'analisi dei dati ricavati dai test di misurazione ha confermato la bontà del prodotto nel suo insieme, sia come uniassialità della vibrazione che come capacità di fornire un'adeguata accelerazione.

I grafici ricavati dai dati accelerometrici entreranno a far parte di buon diritto nella documentazione del Fascicolo Tecnico di prodotto e aiuteranno la Direzione Commerciale nella presentazione del prodotto ai clienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Pavalko, Suzanne M. *et al.*, *A Model for Mechanotransduction in Bone Cells: The Load-Bearing Mechanosomes*, in "Journal of Cellular Biochemistry", 88, 2003, pp. 104-112.
2. Osbjorn M. Pearson, Daniel E. L., *The Aging of Wolff's "Law": Ontogeny and Responses to Mechanical Loading in Cortical Bone*, in "Yearbook of physical anthropology", 99, 2004, pp. 47-63.
3. Jameel Iqbal, Mone Z., *Molecular regulation of mechanotransduction*, in "Biochemical and Biophysical Research Communications", 328, 2005, pp. 751-755.
4. Paul Blount, *Molecular Mechanisms of Mechanosensation: Big Lessons from Small Cells*, in "Neuron", 37, 2003, pp. 731-734.
5. G. Andrew W., Tyler L., *Modeling ion channel regulation*, in "Current Opinion in Chemical Biology", 7, 2003, pp. 710-714.
6. Xiang Wang, Glen L. N., *Microdamage propagation in trabecular bone due to changes in loading mode*, in "Journal of Biomechanics", 39, 2006, pp. 781-790.
7. Charles H. Turner, Fredrick M.P., *Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: The mechanisms and mechanics of bone adaptation*, in "Journal of Orthopedic Science", 3, 1998, pp. 346-355.
8. Boris Martinac, *Mechanosensitive ion channels: molecules of mechanotransduction*, in "Journal of Cell Science", 117, 2004, pp. 2449-2460.
9. Sergei Sukharev, Andriy A., *Mechanosensitive channels: what can we learn from 'simple' model systems?*, in "TRENDS in Neurosciences", vol. 27, n. 6, 2004, pp. 345-351.
10. J. Klein-Nulend, R.G. Bacabac *et al.*, *Mechanobiology of bone tissue*, in "Pathologie Biologie", 53, 2005, pp. 576-580.
11. Joseph A. Spadaro, *Mechanical and Electrical Interactions in Bone Remodeling*, in "Bioelectromagnetics", 18, 1997, pp. 193-202.
12. Kirsten C. Moision *et al.*, *Dynamic loads are determinants of peak of bone mass*, in "Journal of Orthopedic Research", 22, 2004, pp. 339-345.

13. L.M. Walker, S.J. Publicover *et al.*, *Calcium-Channel Activation and Matrix Protein Upregulation in Bone Cells in Response to Mechanical Strain*, in "Journal of Cellular Biochemistry", 79, 2000, pp. 648-661.
14. Ching Kung, *A possibly unifying principle for mechanosensation*, in "Nature", 436, 2005, pp. 647-654.
15. Clinton Rubin *et al.*, *Prevention of Postmenopausal Bone Loss by a Low-Magnitude, High-Frequency Mechanical Stimuli: A Clinical Trial Assessing Compliance, Efficacy and Safety*, in "Journal of Bone and Mineral Research", vol.19, n.3, 2004, pp. 343-351.
16. Sabine MP Verschueren *et al.*, *Effect of 6-Month Whole Body Vibration on Hip Density, Muscle Strength, and Postural Control in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Pilot Study*, in "Journal of Bone and Mineral Research", vol.19, n.3, 2004, pp. 352-359.
17. Clinton Rubin *et al.*, *The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli*, in "The FASEB Journal", 15, 2001, pp. 2225-2229.
18. L.C. Winter *et al.*, *Intermittent versus continuous stretching effects on osteoblast-like cell in vitro*, in "Journal of Biomedical Materials Research", 67A, 2003, pp. 1269-1275.
19. Burger EH *et al.*, *Microgravity and bone cell mechanosensitivity*, in "Bone", 22, 1998, pp. 127S-130S.
20. Burger EH *et al.*, *Mechanotransduction in bone. Role of the lacuno-canalicular network*, in "The FASEB Journal", 13[Suppl], 1999, pp. S101-S112.
21. Burger EH *et al.*, *Function of osteocytes in bone. Their role in mechanotransduction*, in "Journal of Nutrition", 125, 1995, pp. 2020S-2023S.
22. Burger EH *et al.*, *Mechanical stress and osteogenesis in vitro*, in "Journal of Bone Mineral Research", 7[Suppl 2], 1992, pp. S397-S401.
23. Burstein AH *et al.*, *The ultimate properties of bone tissue: the effects of yielding*, in "Journal of Biomechanics", 5, 1972, pp. 35-44.
24. Carter DR *et al.*, *Mechanical properties and composition of cortical bone*, in "Clinical Orthopedic", 1978, pp. 192-217.

25. Cowin SC, Weinbaum S. *et al.*, *A case for bone canaliculi as the anatomical site of strain generated potentials*, in "Journal of Biomechanics", 28, 1995, pp. 1281-1297.
26. Duncan RL, Turner CH, *Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain*, in "Calcified Tissue International", 57, 1995, pp. 344-358.
27. Huiskes R, Ruimerman R *et al.*, *Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone*, in "Nature", 405, 2000, pp. 704-706.
28. Jacobs CR, Yellowley CE *et al.*, *Differential effect of steady versus oscillating flow on bone cells*, in "Journal of Biomechanics", 31, 1998, pp. 969-976.
29. Kim YJ, Bonassar LJ *et al.*, *The role of cartilage streaming potential, fluid flow and pressure in the stimulation of chondrocyte biosynthesis during dynamic compression*, in "Journal of Biomechanics", 28, 1995, pp. 1055-1066.
30. Klein-Nulend J *et al.*, *Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro*, in "The FASEB Journal", 9, 1995, pp. 441-445.
31. Konikoff JJ, *Origin of the osseous bioelectric potentials: a review*, in "Annals of Clinical & Laboratory Science", 5, 1975, pp. 330-337.
32. Mullender MG, Huiskes R, *Osteocytes and bone lining cells: which are the best candidates for mechano-sensors in cancellous bone?*, in "Bone", 20, 1997, pp. 527-532.
33. Mullender MG, Huiskes R *et al.*, *A physiological approach to the stimulation of bone remodeling as a self-organizational control process*, in "Journal of Biomechanics", 27, 1994, pp. 1389-1394.
34. Mullender MG *et al.*, *Osteocytes density changes in aging and osteoporosis*, in "Bone", 18, 1996, pp. 109-113.
35. Bisciotti Gian Nicola, PhD, *"Aspetti neurofisiologici ed applicativi dell'allenamento vibratorio"*
36. Pienkowski D, Pollack SR, *The origin of stress-generated potentials in fluid saturated bone*, in "Journal of Orthopedic Research", 1, 1983, pp. 30-41.
37. Reilly DT, Burstein AH, *The mechanical properties of cortical bone*, in "The Journal of Bone and Joint Surgery", 56, 1974, pp. 1001-1022.
38. Weinbaum S *et al.*, *A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses*, in "Journal of Biomechanics", 27, 1994, pp. 339-360.

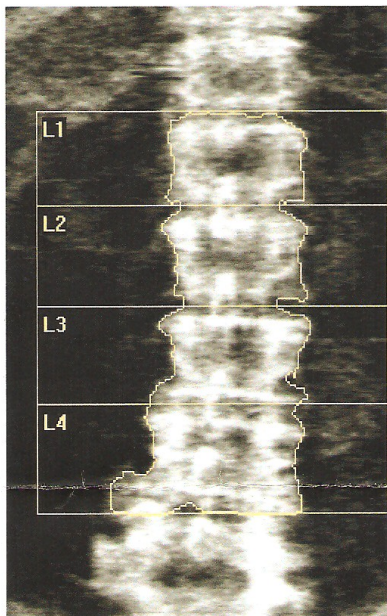
39. You L, Cowin SC *et al.*, *A model for strain amplification in the actin cytoskeleton of osteocyte due due to fluid drag on pericellular matrix*, in "Journal of Biomechanics, 34, 2001, pp. 1375-1386
40. Rubin CT, Lanyon LE, *Regulation of bone formation by applied dynamic loads*, in "The Journal of Bone and Joint Surgery", 66, 1984, pp. 397-402.
41. Skerry TM *et al.*, *Early strain-related changes in enzyme activity in osteocyte following bone loading in vivo*, in "Journal of Bone Mineral Research", 4, 1989, pp. 783-788.

APPENDICE **A**

AMBULATORIO PER L'OSTEOPOROSI
UNITA' OPERATIVA DI MEDICINA
PRESIDIO OSPEDALIERO DI VITTORIO VENETO (TV)

Name:	Sex: Female	Height: 163.0 cm
Patient ID:	Ethnicity: White	Weight: 75.0 kg
DOB: 13 June 1941	Menopause Age: 52	Age: 69

Referring Physician:



116 x 133

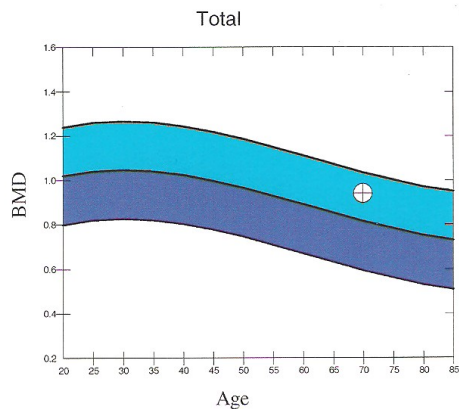
Scan Information:

Scan Date: 13 May 2011 ID: A05131100
 Scan Type: f Lumbar Spine
 Analysis: 13 May 2011 16:26 Version 12.6
 Lumbar Spine
 Operator: DeC
 Model: Discovery W (S/N 80458)
 Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	12.87	10.38	0.806	-1.1	87	0.8	112
L2	13.82	12.19	0.882	-1.3	86	0.7	110
L3	14.31	13.99	0.978	-1.0	90	1.2	116
L4	19.65	20.54	1.045	-0.6	94	1.6	120
Total	60.66	57.10	0.941	-1.0	90	1.1	115

Total BMD CV 1.0%
 WHO Classification: Normal
 Fracture Risk: Not Increased



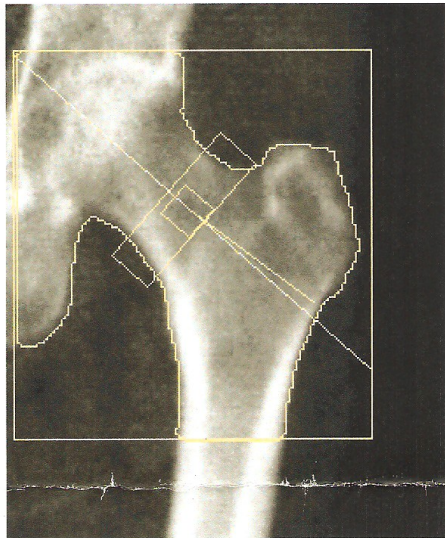
Physician's Comment:

T-score vs. White Female; Z-score vs. White Female. Source:Hologic

AMBULATORIO PER L'OSTEOPOROSI
UNITA' OPERATIVA DI MEDICINA
PRESIDIO OSPEDALIERO DI VITTORIO VENETO (TV)

Name:	Sex: Female	Height: 163.0 cm
Patient ID:	Ethnicity: White	Weight: 75.0 kg
DOB: 13 June 1941	Menopause Age: 52	Age: 69

Referring Physician:



103 x 112
 NECK: -48 x 15

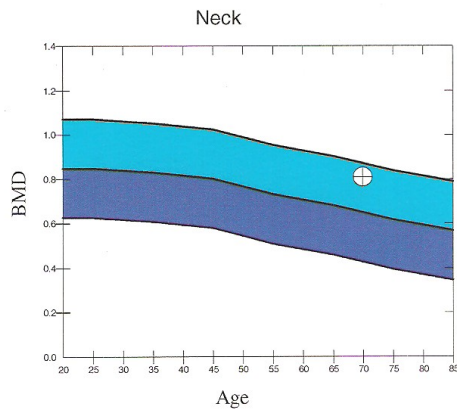
Scan Information:

Scan Date: 13 May 2011 ID: A0513110P
 Scan Type: x Left Hip
 Analysis: 13 May 2011 16:27 Version 12.6
 Left Hip
 Operator: DeC
 Model: Discovery W (S/N 80458)
 Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
Neck	5.18	4.19	0.810	-0.4	95	1.4	124
Troch	13.81	8.78	0.636	-0.7	91	0.7	112
Inter	18.58	24.42	1.314	1.4	119	2.6	145
Total	37.56	37.40	0.995	0.4	106	1.9	131
Ward's	1.30	0.84	0.648	-0.7	88	1.8	148

Total BMD CV 1.0%
 WHO Classification: Normal
 Fracture Risk: Not Increased



Physician's Comment:

T-score vs. White Female; Z-score vs. White Female. Source: NHANES

AZIENDA ULSS 7 - OSPEDALE DI VITTORIO VENETO
Unita' Operativa di Medicina Generale
Dirigente Medico di II livello: Dr.
Segreteria. Telefono:

AMBULATORIO PER L'OSTEOPOROSI

Vittorio Veneto, 13 maggio 2011

Al Sig.ra
Nata il 13/06/1941
e' stato effettuato in data odierna
l'esame: **Densitometria ossea con tecnica DEXA**

Egr. Collega,

sulla base dei dati ottenuti dall'allegato esame densitometrico, la densita' minerale ossea della Paziente mostra un quadro **normale**.

Si precisa che il T-Score confronta il paz. con la media dei soggetti giovani adulti.
Lo Z-Score confronta il paz. con la media dei soggetti di pari eta'.
Un T-Score fra -1,1 e -2,4 e' indicativo di osteopenia
Un T-Score di -2,5 o inferiore e' indicativo di osteoporosi

Distinti saluti.

N.B. Si prega di portare il seguente referto in occasione di controlli successivi

APPENDICE **B**

CXL-LP Series

GENERAL PURPOSE ACCELEROMETER

- ▼ High Performance, 1-Axis and 3-Axis Accelerometers
- ▼ Small, Low-Cost
- ▼ Reliable Packaging with Screw-Down Mounting
- ▼ Factory Calibrated

Applications

- ▼ Automotive Testing
- ▼ Instrumentation
- ▼ Equipment Monitoring



LP Series

The LP Series accelerometers are low cost, general purpose, linear acceleration and/or vibration sensors available in ranges of $\pm 4g$, $\pm 10g$, and $\pm 25g$.

Common applications are automotive testing, instrumentation, and equipment monitoring. The LP Series sensing element is a silicon micro-machined capacitive beam. The capacitive beam is held in force balance for full scale non-linearity of less than 0.2%.

The LP Series offers wide dynamic range, has excellent frequency response, operates on a single +5 VDC power supply, and is easy to interface to standard data acquisition systems. The scale factor and the 0 g output level are both ratiometric to the power supply hence the accelerometer and any following

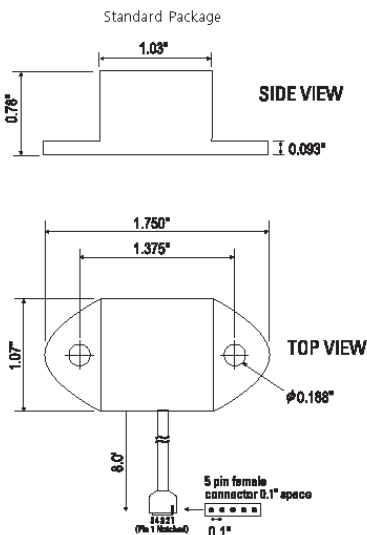
circuitry will track each other if the supply voltage varies. Alternatively, by specifying the -R option, an unregulated 8-30 V power supply can be used.

The LP Series sensors provide a direct high-level analog voltage output. The output requires no external signal conditioning electronics and may be directly interfaced to an A/D or other data acquisition hardware.

Compared to traditional piezoelectric and piezoresistive accelerometer technologies, the silicon micro-machined sensors offer equivalent performance at a significantly lower cost.

The LP Series is offered with a standard 5-pin female connector. The highly flexible, low-mass cable prevents disruption of the measurement.

accelerometers



Specifications	CXL04LP1 CXL04LP1Z CXL04LP3	CXL10LP1 CXL10LP1Z CXL10LP3	CXL25LP1 CXL25LP1Z CXL25LP3	Remarks
Performance				
Input Range (g)	± 4	± 10	± 25	± 5%
Zero g Drift (g)	± 0.2	± 0.5	± 0.5	0°C to 70°C
Sensitivity (mV/g)	500 ± 25	200 ± 10	80 ± 4	
Transverse Sensitivity (% Span)	± 5	± 5	± 5	
Non-Linearity (% FS)	± 0.2	± 0.2	± 0.2	typical
Alignment Error (deg)	± 2	± 2	± 2	typical
Noise (mg rms)	10	10	10	typical
Bandwidth (Hz) ¹	DC -100	DC -100	DC -100	
Environment				
Operating Temp. Range (°C)	-40 to +85	-40 to +85	-40 to +85	
Shock (g)	2000	2000	2000	
Electrical				
Supply Voltage (Volts)	+ 5.0	+ 5.0	+ 5.0	
Supply Voltage -R option (VDC)	+ 8.0 to 30	+ 8.0 to 30	+ 8.0 to 30	
Supply Current (mA)	5/axis	5/axis	5/axis	typical
Zero g Output (Volts)	+ 2.5 ± 0.1	+ 2.5 ± 0.1	+ 2.5 ± 0.1	@25°C
Span Output (Volts)	± 2.0 ± 0.1	± 2.0 ± 0.1	± 2.0 ± 0.1	
Output Loading	> 10 kΩ, < 1 nF	> 10 kΩ, < 1 nF	> 10 kΩ, < 1 nF	
Physical				
Standard package				
Size (in)	0.78 x 1.75 x 1.07	0.78 x 1.75 x 1.07	0.78 x 1.75 x 1.07	
Size (cm)	1.98 x 4.45 x 2.72	1.98 x 4.45 x 2.72	1.98 x 4.45 x 2.72	
Weight	1.62 oz (46 gm)	1.62 oz (46 gm)	1.62 oz (46 gm)	
Aluminum package				
Size (in)	0.95 x 2.00 x 1.20	0.95 x 2.00 x 1.20	0.95 x 2.00 x 1.20	
Size (cm)	2.41 x 5.08 x 3.05	2.41 x 5.08 x 3.05	2.41 x 5.08 x 3.05	
Weight	2.40 oz (68 gm)	2.40 oz (68 gm)	2.40 oz (68 gm)	

Pin	Color	Function
1	Red	Power In
2	Black	Ground
3	White	X-axis Out
4	Yellow	Y-axis Out
5	Green	Z-axis Out

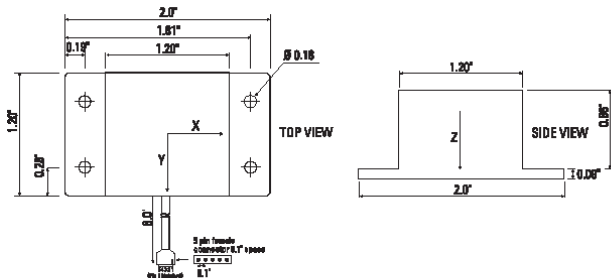
Pin Diagram

accelerometers

Notes

¹ -3dB, DC coupled sensor

Sensitivity is ratiometric to supply: $V_{out} = [Vs/2 + (sensitivity \times Vs/5 \times accel)]$. Zero g output is ratiometric to supply, proportional to $Vs/2$. Non-linearity is the deviation from a best fit straight line at full scale. Transverse sensitivity is error measured in the primary axis output created by forces induced in the orthogonal axis. Transverse sensitivity error is primarily due to the effects of misalignment. Zero g drift is specified as the typical change in 0 g level from its initial value at +25°C to its worst case value at T_{min} or T_{max} . Specifications subject to change without notice.



High Temperature Package



Ordering Information

Model	Axes	Span (g)	Sensitivity (mV/g)	Noise (mg rms)	Bandwidth (Hz)
CXL04LP1	X	± 4	500	10	DC-100
CXL04LP1Z	Z	± 4	500	10	DC-100
CXL04LP3	TRI	± 4	500	10	DC-100
CXL10LP1	X	± 10	200	10	DC-100
CXL10LP1Z	Z	± 10	200	10	DC-100
CXL10LP3	TRI	± 10	200	10	DC-100
CXL25LP1	X	± 25	80	10	DC-100
CXL25LP1Z	Z	± 25	80	10	DC-100
CXL25LP3	TRI	± 25	80	10	DC-100

OPTIONS

- R Voltage Regulator, 8 – 30 VDC input
- AL High Temperature Package (see package drawing above)

APPENDICE **C**

PHYSIOPLATE GOLD

232 PROGRAMMI

CARATTERISTICHE PRINCIPALI

- rapida selezione del menu grazie allo **schermo grafico touch screen**
- **personal trainer**: un prezioso aiuto per la scelta dei numerosi protocolli pre-inseriti in funzione degli obiettivi e della parte del corpo da trattare
- ampia **libreria di esercizi** per il benessere e la forma di tutto il corpo
- **visualizzazione delle posizioni** da mantenere durante i trattamenti direttamente sul display
- **programmazione libera**: possibilità di programmare nuovi protocolli impostando liberamente tutti i parametri (frequenza, ampiezza, numero di cicli, tempo di lavoro e tempo di riposo)
- possibilità di variare, durante il lavoro, la frequenza, il tempo di lavoro e il tempo di riposo

KIT PHYSIOKEY

Physiokey è una piccola chiave *hardware* che permette due funzioni fondamentali:

- programmazione di esercizi e protocolli personalizzati per mezzo del PC
- gestione del tempo di trattamento

PHYSIOPLATE GOLD è la pedana vibrante ideale per i trattamenti sportivi e la riabilitazione, ma trova anche un buonissimo impiego in trattamenti di fitness e di estetica. Contiene infatti protocolli pre-inseriti di Propriocezione, Sport, Fitness e Bellezza.

La vibrazione neuromeccanica è estremamente efficace per tutti i tessuti e le strutture del corpo umano:

- agisce sul sistema neuromuscolare
- sulla circolazione
- sulla cartilagine
- sul tessuto osseo
- sul sistema ormonale
- sui neurotrasmettitori

Rumorosità: 58 db; Avvio-Stop remoto: SI; Ingombro totale cm96x96x156; Dimensioni piatto cm 93x63; Peso pedana: kg 130; Velocità 55; Max peso utente kg 150; Colori inseriti: BLU-ROSSO



CARATTERISTICHE TECNICHE

Tipo vibrazione: verticale
Range frequenza: 15-70 Hz con variazione di 1 Hz
Range vibrazione: mm 2 e 4
Motore: 2 x AC 200 W
Voltaggio: 230 V
Potenza: 18 G

DOTAZIONE

1 Tappeto esercizi
2 Cinghie esercizi
1 Kit Physiokey (CD installazione, interfaccia installazione, 3 chiavi hardware)
1 Cavo collegamento
Manuale

PHYSIOPLATE FIT

232 PROGRAMMI

CARATTERISTICHE PRINCIPALI

- rapida selezione del menu grazie allo **schermo grafico touch screen**
- **personal trainer**: un prezioso aiuto per la scelta dei numerosi protocolli pre-inseriti in funzione degli obiettivi e della parte del corpo da trattare
- ampia **libreria di esercizi** per il benessere e la forma di tutto il corpo
- **visualizzazione delle posizioni** da mantenere durante i trattamenti direttamente sul display
- **programmazione libera**: possibilità di programmare nuovi protocolli ipostando liberamente tutti i parametri (frequenza, ampiezza, numero di cicli, tempo di lavoro e tempo di riposo)
- possibilità di variare, durante il lavoro, la frequenza, il tempo di lavoro e il tempo di riposo



PHYSIOPLATE FIT è la pedana vibrante ideale per i trattamenti sportivi e la riabilitazione, ma trova anche un buonissimo impiego in trattamenti di fitness e di estetica. Contiene infatti protocolli pre-inseriti di Propriocezione, Sport, Fitness e Bellezza.

La vibrazione neuromeccanica è estremamente efficace per tutti i tessuti e le strutture del corpo umano:

- agisce sul sistema neuromuscolare
- sulla circolazione
- sulla cartilagine
- sul tessuto osseo
- sul sistema ormonale
- sui neurotrasmettitori

Rumorosità: 58 db; Avvio-Stop remoto: Sì; Ingombro totale cm 80x92x149; Dimensioni piatto cm 79x42; Peso pedana: kg 120; Velocità 55; Max peso utente kg 150; Colori inseriti: BLU-ROSSO

CARATTERISTICHE TECNICHE

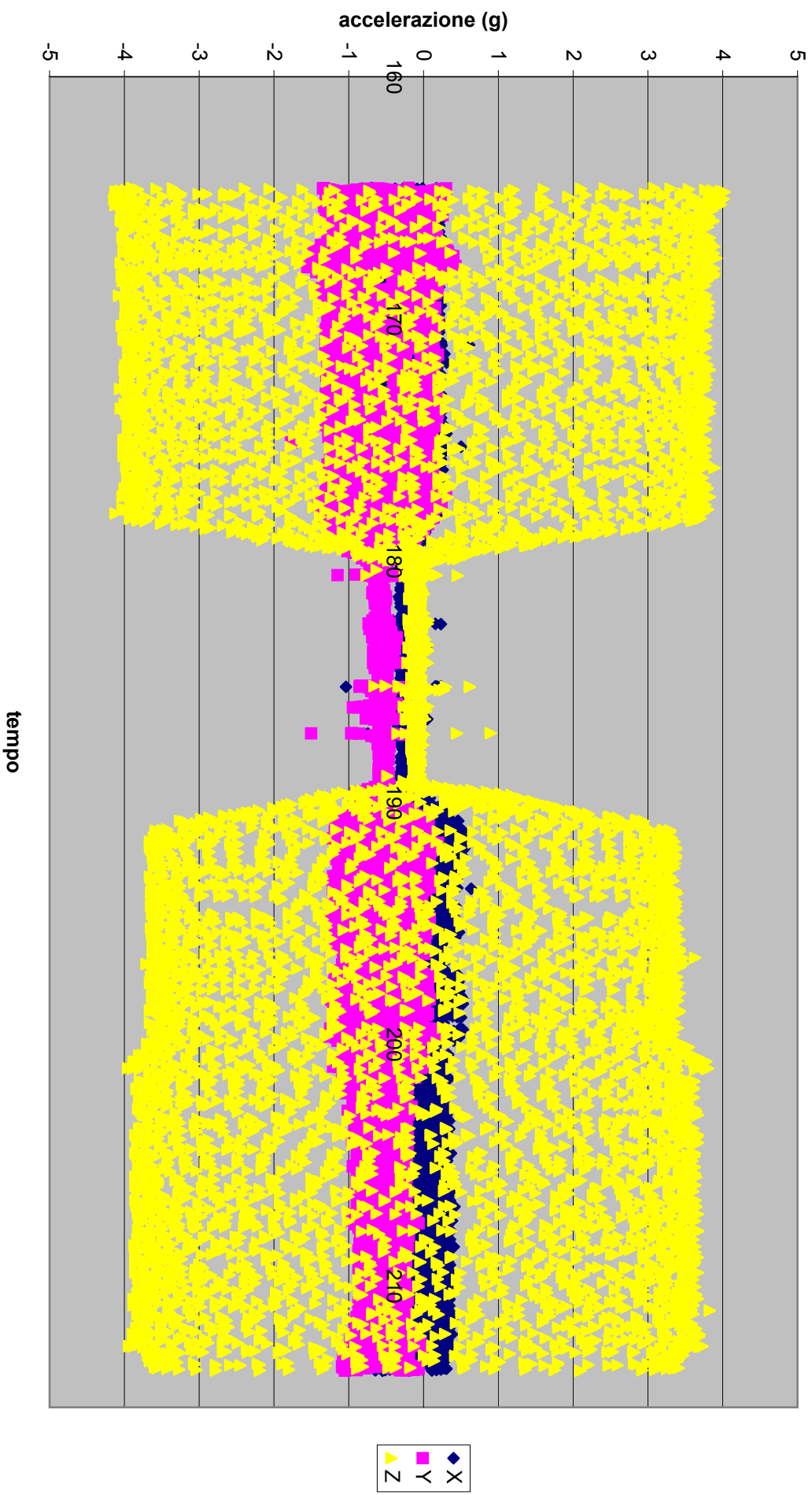
Tipo vibrazione: verticale
Range frequenza: 15-70 Hz con variazione di 1 Hz
Range vibrazione: mm 2 e 4
Motore: 2 x AC 200 W
Voltaggio: 230 V
Potenza: 12 G

DOTAZIONE

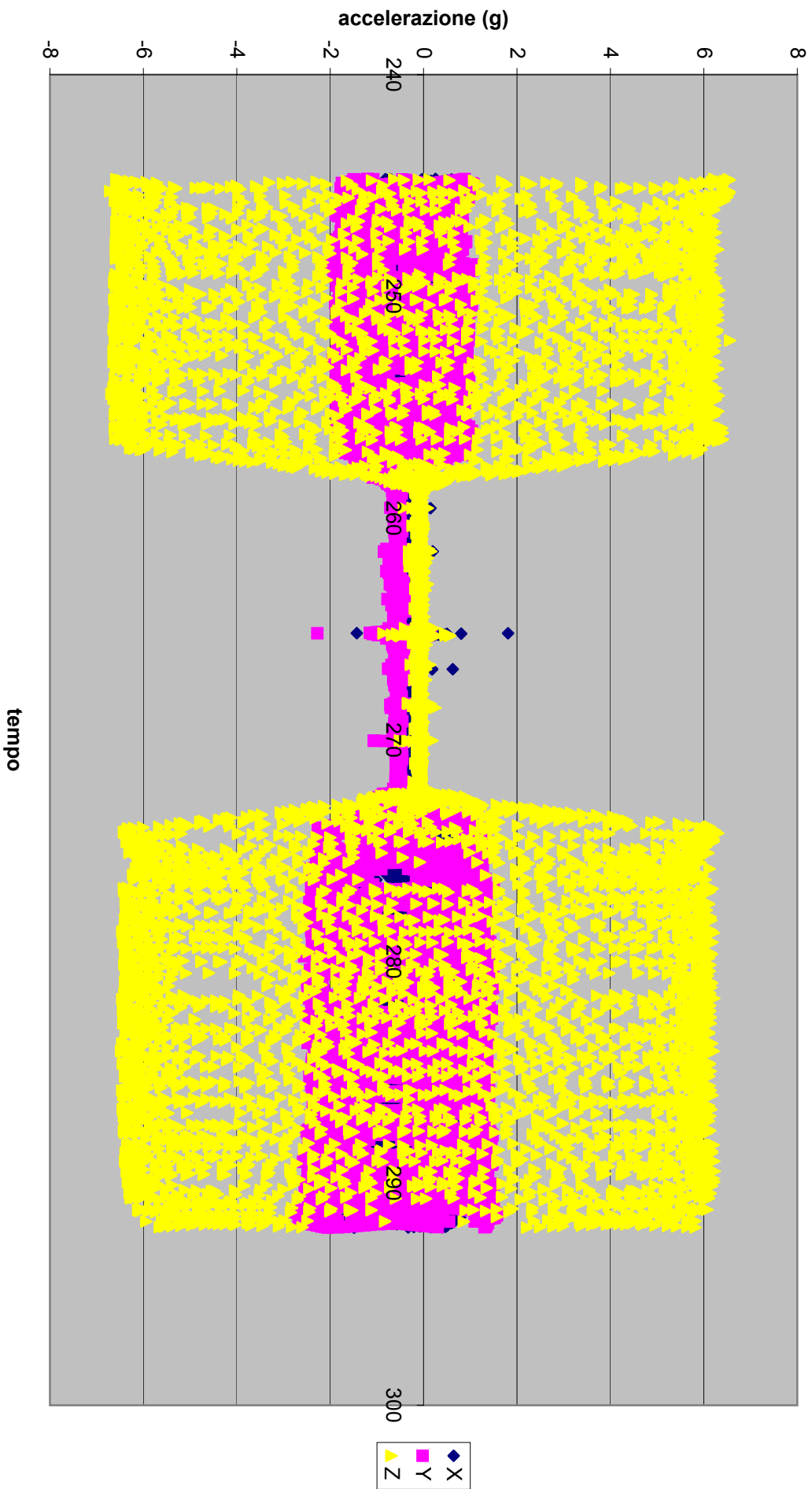
1 Tappeto esercizi
2 Cinghie esercizi
1 Cavo collegamento
Manuale

TEMPO	X	Y	Z
244,7	0,256	-1,213	6,223
244,706	-0,733	0,875	-6,574
244,712	-0,818	-1,079	-0,627
244,718	-0,037	-1,494	6,528
244,724	0,598	-0,456	0,13
244,73	-0,696	0,838	-6,574
244,736	-0,806	-1,201	-0,102
244,742	-0,012	-1,506	6,552
244,748	0,598	-0,383	-0,42
244,754	-0,684	0,765	-6,488
244,76	-0,769	-1,287	0,557
244,766	0,073	-1,433	6,54
244,772	0,501	-0,432	-1,103
244,778	-0,745	0,643	-6,439
244,784	-0,794	-1,397	1,082
244,79	0,159	-1,335	6,455
244,796	0,427	-0,322	-1,641
244,802	-0,684	0,582	-6,305
244,808	-0,745	-1,458	1,68
244,814	0,208	-1,36	6,357
244,82	0,366	-0,237	-2,288
244,826	-0,696	0,447	-6,158
244,832	-0,745	-1,555	2,205
244,838	0,281	-1,262	6,174
244,844	0,22	-0,163	-2,813
244,85	-0,672	0,374	-5,926
244,856	-0,684	-1,58	2,633
244,862	0,281	-1,189	6,027
244,868	0,147	0,008	-3,301
244,876	-0,696	0,276	-5,707
244,882	-0,427	-1,751	5,588
244,888	0,623	-0,615	3,378
244,894	-0,549	1,033	-6,061
244,9	-0,745	-0,578	-3,008
244,906	-0,33	-1,738	5,832
244,912	0,598	-0,554	2,865
244,918	-0,598	1,009	-6,244
244,924	-0,794	-0,701	-2,581
244,93	-0,33	-1,702	5,978
244,936	0,598	-0,542	2,303
244,942	-0,623	1,07	-6,378
244,948	-0,769	-0,835	-2,08
244,954	-0,269	-1,69	6,223
244,96	0,659	-0,53	1,778
244,966	-0,647	1,033	-6,488
244,972	-0,794	-0,945	-1,531
244,978	-0,22	-1,604	6,406
244,984	0,647	-0,53	1,18
244,99	-0,745	0,862	-6,574
245,004	-0,757	-1,079	-0,859
245,01	0,012	0,215	-3,997
245,016	-0,684	0,313	-5,902
245,022	-0,696	-1,604	2,84
245,028	0,281	-1,14	5,917
245,034	0,085	0,069	-3,582

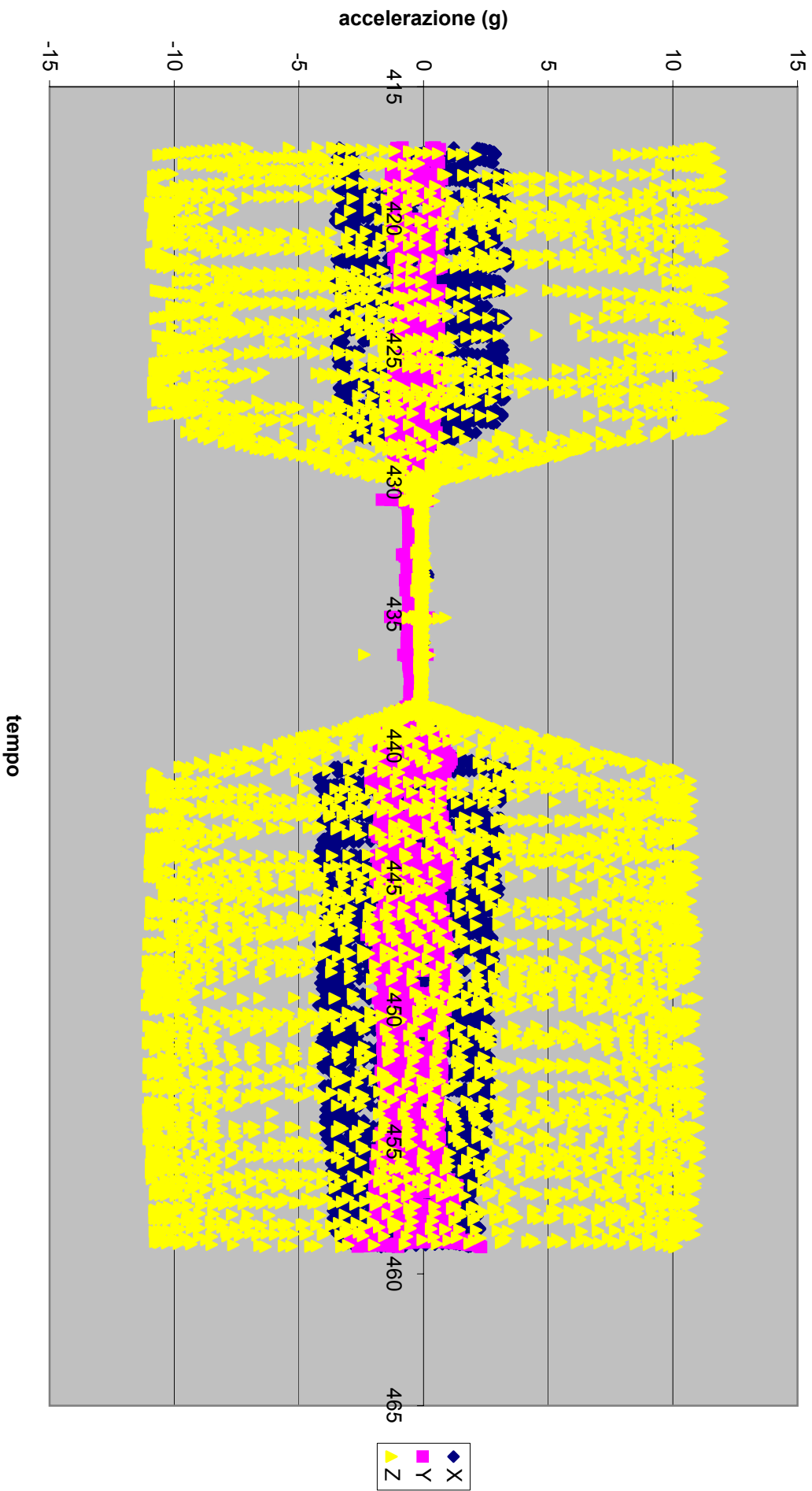
PHYSIOPATE GOLD @ 50 Hz - LOW



PHYSIOPATE GOLD @ 50 Hz - HIGH



PHYSIOPATE GOLD @ 70 Hz - HIGH



RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano vivamente:

il prof. Claudio Cobelli

per aver accettato di far da relatore alla seguente relazione ;

la dott.ssa Zimi Sawacha

per la cordialità, la pazienza e i preziosi suggerimenti per la stesura del presente lavoro ;

l'azienda

GLOBUS ITALIA SRL

per la disponibilità mostrata nell'accogliere questa esperienza formativa e in particolar modo

si ringrazia il

dott. Pierpalo Lucchetta e il dott. Michele Sciannimanica

per la cortesia, il supporto e la disponibilità mostrati durante tutto il periodo ;

la dott.ssa Rachele Volpe

anatomopatologa presso il CRO di Aviano

per la disponibilità e la cortesia durante la fase di raccolta del materiale bibliografico.