

Effetti dei campi magneto-elettrici multifrequenziali (CMF) sul dolore post chirurgico nella PRK

PIERDOMENICO D'ANDREA¹ - PESCARA
ANTONIO LABORANTE - S. GIOVANNI ROTONDO (FG)
ANTONIO MOCELLIN - LECCE
UMBERTO MERLIN - ROVIGO
PAOLO SAGNELLI - ROMA
LUIGIA MAURIZIO - PESCARA
FRANCESCO CRESCENTINI - PESCARA
Gruppo Italiano di Studio degli effetti dei campi magnetici in Oftalmologia

Scopo del lavoro: verificare la possibilità di modulare e ridurre il dolore in pazienti sottoposti a PRK.

Materiali e metodi: sono stati arruolati 16 pazienti operandi di chirurgia refrattiva mediante PRK (utilizzando lo stesso laser in più centri) e suddivisi in due gruppi. Il primo, 11 pazienti, è stato esposto ai Campi Magnetoelettrici Complessi, il secondo, 5 pazienti, ha effettuato nel post-operatorio terapia farmacologica antalgica-antinfiammatoria con ketorolac, secondo le attuali linee guida. La valutazione del dolore è stata effettuata mediante scala VAS al I, III, VII giorno post-op. Non sono stati effettuati studi statistici, data l'esiguità del campione preso in esame.

Risultati: nel gruppo dei pazienti trattati il livello di dolore, benché intenso in prima giornata, si è ridotto già sensibilmente dopo l'esposizione a CMF. In III giornata era completamente cessato. In VII giornata nessun paziente aveva dolore. Nei controlli il dolore è ancora presente in III giornata. In un solo paziente la sensazione dolorosa persisteva ancora in VII giornata.

Conclusioni: l'effetto analgesico nei pazienti sottoposti ai CMF è evidente. Nel gruppo dei controlli l'effetto analgesico è determinato dal ketorolac, ma la curva del dolore è meno ripida rispetto ai trattati.

Parole chiave Campi magnetoelettrici complessi, terapia del dolore, dolore oculare postoperatorio, neuro mediatori del dolore, mediatori dell'inflammatione.

Prefazione

Il dolore post operatorio

Il dolore acuto è di solito associato ad una precisa malattia o trauma ed è previsto che sia limitato al tempo necessario per riparare il danno.

¹ Indirizzare la corrispondenza a: pierdomenico.dandrea@gmail.com

Il presente documento è frutto della personale esperienza professionale dell'autore e di eventuali co-autori, ai quali si invita a fare riferimento per delucidazioni o approfondimenti. Tutti i diritti appartengono pertanto esclusivamente a loro. L'articolo può essere scaricato e diffuso gratuitamente, purché accompagnato dalla citazione completa di fonte, titolo e autore/i.

D'Andrea et al.

Il più caratteristico dolore acuto è considerato essere il dolore postoperatorio (DPO), anche se, qualora non adeguatamente trattato, questo può assumere le caratteristiche di un vero e proprio dolore cronico, è generalmente prevedibile e si caratterizza per la forte intensità e breve durata.

È variabile da soggetto a soggetto e nello stesso individuo nel tempo; questa variabilità non è solo funzione della patologia preesistente, della sede, del tipo e dell'importanza dell'intervento chirurgico ma anche, ed alle volte prevalentemente, funzione di quei fattori psicologici che la correlazione dolore-danno tissutale comporta.

Un certo numero di sostanze chimiche algogene vengono liberate o sintetizzate a livello dell'area sede del danno tissutale e sono:

- potassio ed istamina (H) che fuoriescono dal liquido intracellulare sono in grado di eccitare i nocicettori polimodali;
- la serotonina (5HT) e l'adenosintrifosfato vengono liberate per la lesione cellulare e sono anche esse in grado di attivare o sensibilizzare i nocicettori;
- la bradichinina (BK), prodotta a livello della lesione dal chininogeno plasmatico per azione della callicreina, è una delle più potenti sostanze algogene ed attiva e sensibilizza i recettori polimodali;
- le prostaglandine (PG), sintetizzate dall'acido arachidonico per azione dell'enzima ciclo-ossigenasi, tra i più potenti ed ubiquitari mediatori dell'infiammazione, causano iperalgesia e sensibilizzano i nocicettori primari afferenti;
- i leucotrieni, anche questi derivati dall'acido arachidonico per azione dell'enzima lipossigenasi, provocano iperalgesia;
- la sostanza P (SP), polipeptide presente nelle fibre afferenti amieliniche che si libera durante la loro attività, è un potente vasodilatatore.

A livello del danno tissutale si ha un rilascio di ioni K e sintesi di Bradichinina e prostaglandine, nonché di leucotrieni e trombossani. Gli ioni K, le BK attivate e le PG sensibilizzano i nocicettori con l'attivazione delle fibre nervose afferenti primarie determinando, quindi, quella che viene definita iperalgesia primaria.

Tali impulsi nocicettivi non si propagano solo verso il midollo spinale ma anche su assoni collaterali dove viaggiano impulsi antidromici che determinano il rilascio di Sostanza P dalle terminazioni nervose e quindi vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare (edema).

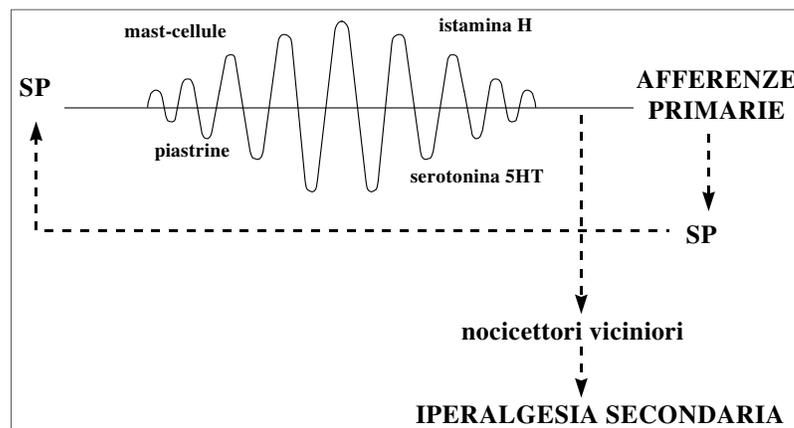


Fig 1 - Neurobiologia del dolore post traumatico.

Il presente documento è frutto della personale esperienza professionale dell'autore e di eventuali co-autori, ai quali si invita a fare riferimento per delucidazioni o approfondimenti. Tutti i diritti appartengono pertanto esclusivamente a loro. L'articolo può essere scaricato e diffuso gratuitamente, purché accompagnato dalla citazione completa di fonte, titolo e autore/i.

Effetti dei campi magneto-elettrici multifrequenziali (CMF) sul dolore post chirurgico nella PRK

A questo punto il circolo vizioso è chiuso, infatti la vasodilatazione e l'alterata permeabilità capillare aumentano il rilascio di Bradichinina che stimola le afferenze primarie con liberazione di ulteriore Sostanza P. La SP inoltre stimola formazione di istamina dalle mast-cellule e di 5-HT dalle piastrine. La H e la 5-HT attivano anche esse le afferenze primarie con un ulteriore rilascio di SP e quindi un nuovo circolo vizioso è innescato. Gli stessi autacoidi inoltre attivano i nocicettori vicini dando origine alla iperalgesia secondaria.

Questo incremento di attività simpatica può causare vasocostrizione, ischemia locale tissutale, aumento della concentrazione di idrogenioni (H⁺) e quindi ulteriore aumento nella sensibilità nocicettoriale.

L'infiammazione sembra svolgere un'altra importante funzione sulle terminazioni nervose periferiche, sembra esserci infatti una classe di fibre afferenti primarie non mielinizzate che normalmente non rispondono a stimoli meccanici o termici anche ad alta soglia ma che in presenza di infiammazione e quindi di sensibilizzazione chimica diventano responsivi e scaricano vigorosamente anche con stimoli normali.

Tali recettori che necessitano di ulteriore caratterizzazione sono stati identificati in numerosi tessuti e sono stati nominati "recettori silenti".

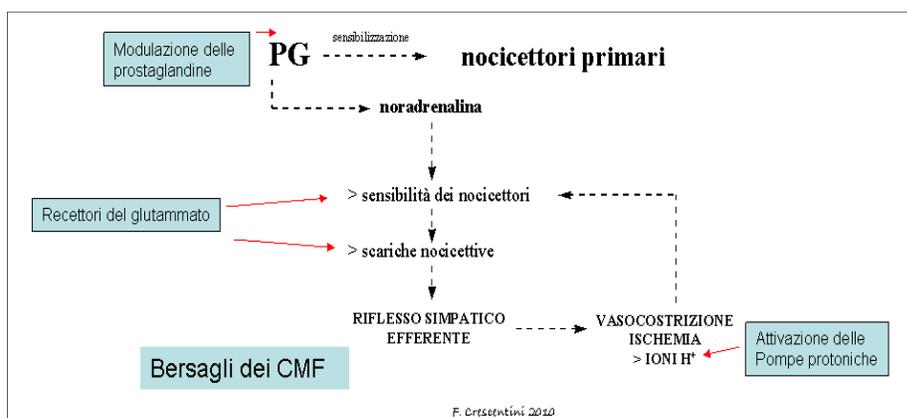


Fig 2 - Target dei CMF

Meccanismi d'azione dei CMF sull'infiammazione e sull'analgesia e sull'edema post-chirurgico

L'effetto antinfiammatorio è legato prevalentemente alla modulazione delle citochine proinfiammatorie[1] all'incremento di quelle antinfiammatorie (IL10) e al ripristino dell'attività della Ca-ATPasi[2] di membrana.

Gli effetti sul dolore sono dovuti a due fattori fondamentali: la modulazione delle ammine biogene [3] e all'effetto sui recettori dell' NMDA per lo spostamento rotazionale dello ione calcio dai recettori [4] che sono calcio-dipendenti.

Il presente documento è frutto della personale esperienza professionale dell'autore e di eventuali co-autori, ai quali si invita a fare riferimento per delucidazioni o approfondimenti. Tutti i diritti appartengono pertanto esclusivamente a loro. L'articolo può essere scaricato e diffuso gratuitamente, purché accompagnato dalla citazione completa di fonte, titolo e autore/i.

D'Andrea et al.

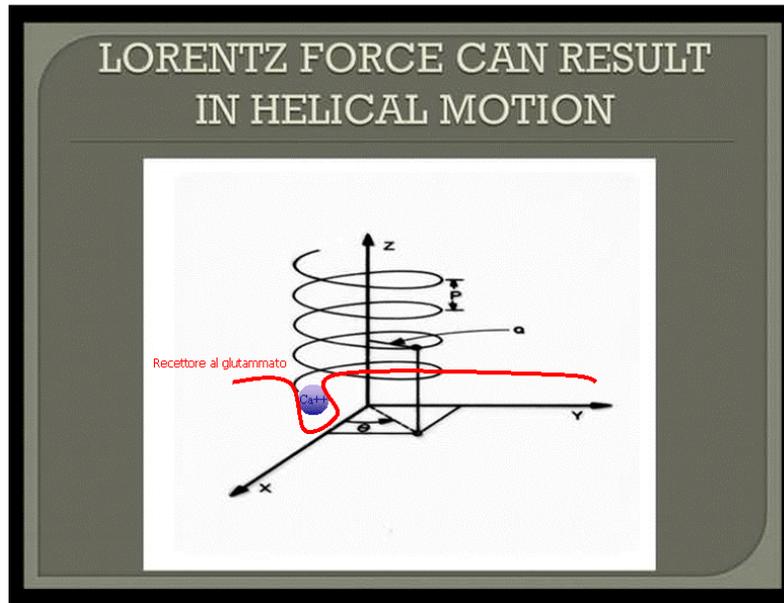


Fig 3 - Azione dei CMF sui recettori NMDA

Strauch B et al, nel 2009 hanno evidenziato che i campi magnetici riducono il dolore post-chirurgico e l'edema, dimostrando come una terapia non invasiva, non farmacologica, sia in grado di modificare il trend della riparazione post-chirurgica. Gli equilibri intra ed extra cellulare, in termini di diluizione e Ph, nonché il passaggio di soluti, sono dipendenti dalle proteine trasportatrici. Esse legano soluti specifici e li trasferiscono attraverso il doppio strato lipidico subendo cambiamenti conformazionali che espongono il sito che lega il soluto sequenzialmente su un lato della membrana e poi sull'altro. Alcune proteine trasportatrici trasportano semplicemente un singolo soluto "in discesa", mentre altre possono agire da pompe per trasportare un soluto "in salita" contro il suo gradiente elettrochimico, usando energia fornita dall'idrolisi dell'ATP, dal flusso "in discesa" di un altro soluto come Na^+ o H^+ , o dalla luce per spingere la serie necessaria di cambiamenti conformazionali in maniera ordinata. Le proteine trasportatrici appartengono ad un piccolo numero di famiglie. Ciascuna famiglia comprende proteine con sequenza amminoacidica simile che si pensa si siano evolute da una proteina ancestrale comune e operino con un meccanismo simile. Fra le proteine più importanti vi è la pompa Na^+K^+ che è ubiquitaria. (Albert B. et al 2004)

Fra i canali ionici che regolano l'assetto omeostatico della cellula e della matrice extracellulare vi sono i canali metabotropici e ionotropici, nonché le acquaporine. Le **acquaporine** sono canali di membrana che giocano un ruolo fondamentale nella regolazione del contenuto di acqua delle cellule. Esistono più di 10 diversi tipi di acquaporine nell'uomo e molti altri tipi ne esistono in tutti gli organismi viventi (batteri, piante inclusi). Malfunzionamenti delle acquaporine possono determinare varie malattie: cataratte congenite, nephrogenic diabetes insipidus. Nelle membrane cellulari esse formano dei tetrameri e facilitano il trasporto dell'acqua e in qualche caso di altre piccole molecole di soluto. Tuttavia, esse sono completamente impermeabili a specifiche cariche. Il risultato della simulazione fornisce nuovi indizi in relazione a questo meccanismo.

Il presente documento è frutto della personale esperienza professionale dell'autore e di eventuali co-autori, ai quali si invita a fare riferimento per delucidazioni o approfondimenti. Tutti i diritti appartengono pertanto esclusivamente a loro. L'articolo può essere scaricato e diffuso gratuitamente, purché accompagnato dalla citazione completa di fonte, titolo e autore/i.

Effetti dei campi magneto-elettrici multifrequenziali (CMF) sul dolore post chirurgico nella PRK

Le molecole d'acqua passando nel canale sono forzate, dalle forze elettrostatiche delle proteine, a rovesciarsi nel centro del canale: questo processo permette il trasferimento protonico attraverso il passaggio dell'acqua. La regolazione protonica è uno dei segnali fondamentali della rigenerazione tissutale.

L'azione dei campi magnetici sulla struttura secondaria delle acquaporine può essere riferito ad un **cambiamento conformazionale indotto** [5] che modifica il flusso idrico e protonico.

La risposta delle α -eliche ai CMF potrebbe far prevedere che tutte le α -eliche e i foglietti beta trans-membrana si comportino allo stesso modo, attivando un insieme di reazioni-accomodazioni di un sistema particolarmente complesso di equilibrio di flusso ionico intra-extracellulare [6]. Osservando però la struttura delle acquaporine, sappiamo che già in natura esse rispondono a variazioni elettriche nei loro rispettivi domini intra ed extracellulare non avendo recettori. Diventa perciò plausibile l'ipotesi che i CME variando i potenziali redox extracellulari ed interagendo con le strutture secondarie delle acquaporine, possano essere responsabili delle variazioni sia del flusso idrico della cellula che soprattutto, del flusso protonico[7]. Nondimeno l'attività dei recettori voltaggio-dipendenti e ionotropici, sarebbero modulate dalle stesse variazioni di potenziale. Sarebbe interessante vedere come variano le equazioni di Nerst e di Goldman in virtù di questa variabile indipendente.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 16 pazienti operandi di chirurgia refrattiva mediante PRK (utilizzando lo stesso laser in più centri) e suddivisi in due gruppi. Il primo, 11 pazienti, è stato esposto ai Campi Magnetoelettrici Complessi, il secondo, 5 pazienti, ha effettuato nel post-operatorio terapia farmacologica antalgica-antinfiammatoria con ketorolac, secondo le attuali linee guida. La valutazione del dolore è stata effettuata mediante scala VAS al I, III, VII giorno post-operatorio. Non sono stati effettuati studi statistici, data l'esiguità del campione preso in esame, ma valutazioni qualitative.

Lo studio è stato effettuato previo consenso informato e nel rispetto delle linee guida del protocollo di Helsinki.

Materiali

- Generatore di campi complessi (CMF) (MFISrl Roma)
- Induttore concentratore ad occhiale
- Intensità di campo da 1 a 100 μ T alla fonte
- Frequenze da 1 a 200Hz
- Durata 12 min per programma macchina
- 1 seduta giornaliera fino alla cessazione del dolore (max 3 sedute)

È stato eseguito preventivamente uno studio dettagliato sulle correnti indotte per rimanere molto lontano dai limiti di sicurezza imposti dai parametri ICNIRP.

È stato realizzato un induttore apposito ad occhiale per mantenere costanti tali parametri.

Il presente documento è frutto della personale esperienza professionale dell'autore e di eventuali co-autori, ai quali si invita a fare riferimento per delucidazioni o approfondimenti. Tutti i diritti appartengono pertanto esclusivamente a loro. L'articolo può essere scaricato e diffuso gratuitamente, purché accompagnato dalla citazione completa di fonte, titolo e autore/i.

D'Andrea et al.

Il programma macchina è costituito da una serie di codici realizzati come array di stringhe i cui dati sono stati ricavati dalla letteratura internazionale.

I parametri di ogni codice sono costituiti da intensità di campo, frequenza, geometria di campo e tempo. I codici sono presequenziati.

Meccanismi d'azione dei CMF

I meccanismi d'azione dei CMF sono sostanzialmente i seguenti:

1. Modulazione delle citochine pro-infiammatorie (IL-1beta and TNF-alfa) (1)
2. Incremento di quelle antinfiammatorie (IL10)
3. Effetto antinfiammatorio dovuto al ripristino dell'attività della Ca⁺⁺ATPasi di membrana (2)
4. Modulazione dei neurotrasmettitori (3, 3a)
5. Effetto sui recettori NMDA (4)

Risultati

Nei pazienti trattati è stata osservata una riduzione sensibile del dolore già dopo la prima esposizione ai campi magnetoelettrici complessi, per poi cessare completamente in III giornata. In VII giornata nessun paziente accusava dolore.

Nei controlli, sottoposti a terapia farmacologica con ketorolac, il dolore era ancora presente in III giornata e in un solo paziente si manteneva fino alla settima giornata.

Le misurazioni su scala VAS dimostravano nei pazienti trattati una curva di riduzione molto accentuata rispetto ai non trattati.

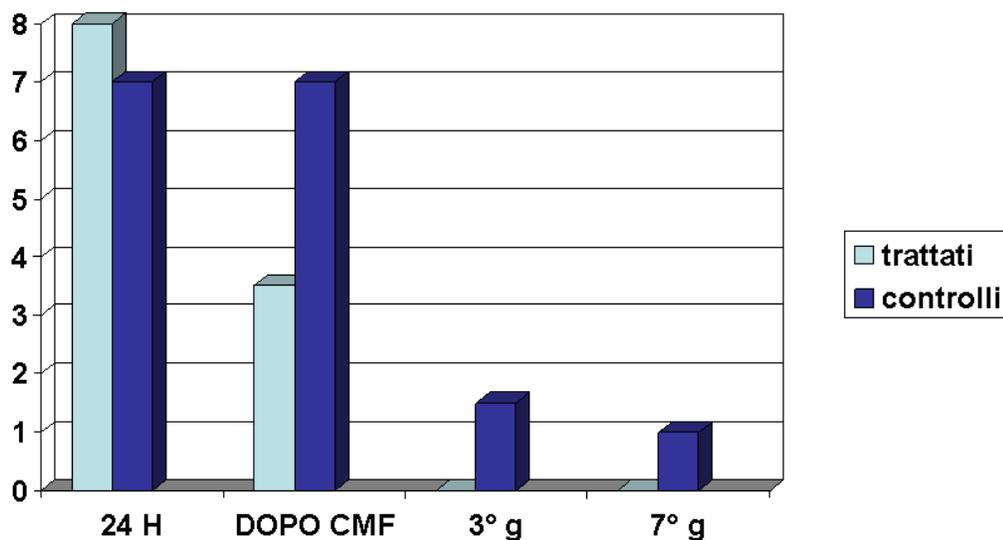


Fig. 4 - Andamento del dolore nel post-trattamento con CMF

Il presente documento è frutto della personale esperienza professionale dell'autore e di eventuali co-autori, ai quali si invita a fare riferimento per delucidazioni o approfondimenti. Tutti i diritti appartengono pertanto esclusivamente a loro. L'articolo può essere scaricato e diffuso gratuitamente, purché accompagnato dalla citazione completa di fonte, titolo e autore/i.

Effetti dei campi magneto-elettrici multifrequenziali (CMF) sul dolore post chirurgico nella PRK

Discussione

L'obiettivo di questo studio era quello di stabilire se attraverso i mezzi fisici e nella fattispecie, attraverso i campi magnetoelettrici complessi multifrequenziali, si potesse ridurre il dolore postoperatorio negli interventi di PRK.

I programmi macchina studiati per ottenere un effetto antiedemigeno, antinfiammatorio ed analgesico, hanno raggiunto l'obiettivo richiesto, riducendo il disagio del postoperatorio, in tempi ridotti rispetto a quelli che si ottengono con la sola terapia farmacologica. Ciò dimostra l'efficacia della terapia fisica strumentale in oftalmologia.

Conclusioni

I risultati di questo studio preliminare, non avendo un numero consistente di casi, si è limitato a studiare i dati qualitativi: La riduzione del dolore e i tempi in cui ciò avviene.

Lo studio ha dimostrato che nei pazienti trattati il risultato era omogeneo per tempi e per riduzione del dolore misurato su scala VAS. E' interessante notare come i CMF agiscano sulla riparazione tessutale ma ciò sarà materia di studio per una prossima pubblicazione.

I pazienti trattati rispetto ai controlli hanno dimostrato una riduzione consistente del dolore già dalla prima seduta con CMF e i dati confrontati con i controlli dimostrano una forte attività analgesica ed antinfiammatoria sui tessuti oculari nel postoperatorio dove i tessuti vengono lesi da forti energie fisiche. Questa tecnica permette di immaginare nel prossimo futuro una integrazione fra terapia fisica strumentale e farmacologia in oftalmologia.

D'Andrea et al.

Bibliografia

- [1] Gómez-Ochoa I, Gómez-Ochoa P, Gómez-Casal F, Cativiela E, Larrad-Mur L.
Pulsed electromagnetic fields decrease proinflammatory cytokine secretion (IL-1beta and TNF-alpha) on human fibroblast-like cell culture. *Rheumatol Int.* 2010 Apr 7
Department of Morphology and Embryology, University of Ferrara, Ferrara, Italy.
ngrlss@unife.it. *J Cell Physiol.* 2011 Aug 9. doi: 10.1002/jcp.22981.
- [2] Selvam R, Ganesan K, Narayana Raju KV, Gangadharan AC, Manohar BM, Puvanakrishnan R. Low frequency and low intensity pulsed electromagnetic field exerts its antiinflammatory effect through restoration of plasma membrane calcium ATPase activity. Department of Pharmacology and Toxicology, Madras Veterinary College, Vepey, Chennai, India. *Life Sci.* 2007 Jun 6;80(26):2403-10. Epub 2007 May 1
- [3] Bao X, Shi Y, Huo X, Song T. A possible involvement of beta-endorphin, substance P, and serotonin in rat analgesia induced by extremely low frequency magnetic field. Bioelectromagnetic Lab, Institute of Electrical Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing, People's Republic of China. *Bioelectromagnetics.* 2006 Sep;27(6):467-72.
- [3a] Sieroń A, Labus Ł, Nowak P, Cieślak G, Brus H, Durczok A, Zagził T, Kostrzewa RM, Brus R. Alternating extremely low frequency magnetic field increases turnover of dopamine and serotonin in rat frontal cortex. Clinic of Internal Diseases and Physical Medicine, Medical University of Silesia, Bytom, Poland. *Asieron@mediclub.pl. Bioelectromagnetics.* 2004 Sep;25(6):426-30
- [4] Manikonda PK, Rajendra P, Devendranath D, Gunasekaran B, Channakeshava, Aradhya RS, Sashidhar RB, Subramanyam C. Influence of extremely low frequency magnetic fields on Ca²⁺ signaling and NMDA receptor functions in rat hippocampus. Department of Biochemistry, Osmania University, Hyderabad 500007, India. *Neurosci Lett.* 2007 Feb 14;413(2):145-9. Epub 2006 Dec 28.
- [5] Tsong TY, Liu DS, Chauvin F, Astumian RD. Resonance electroconformational coupling: a proposed mechanism for energy and signal transductions by membrane proteins. Department of Biological Chemistry, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21205. *Biosci Rep.* 1989 Feb;9(1):13-26
- [6] F. Crescentini, *CMF I Campi Magnetici Complessi come broadcasting di informazione bioattiva.* MP&BN Ed 2013 ISBN 9788890868009
- [7] Cady SD, Goodman C, Tatko CD, DeGrado WF, Hong M. Determining the orientation of uniaxially rotating membrane proteins using unoriented samples: a ²H, ¹³C, AND ¹⁵N solid-state NMR investigation of the dynamics and orientation of a transmembrane helical bundle. Department of Chemistry, Iowa State University, Ames, Iowa 50011, USA. *J Am Chem Soc.* 2007 May 2;129(17):5719-29. Epub 2007 Apr 7.

Il presente documento è frutto della personale esperienza professionale dell'autore e di eventuali co-autori, ai quali si invita a fare riferimento per delucidazioni o approfondimenti. Tutti i diritti appartengono pertanto esclusivamente a loro. L'articolo può essere scaricato e diffuso gratuitamente, purché accompagnato dalla citazione completa di fonte, titolo e autore/i.