

Applicazioni delle onde d'urto in odontoiatria: revisione narrativa

Shock waves applications in dentistry: narrative review

ABSTRACT

OBJECTIVES

The purpose of this narrative re- view of the literature is to collect and analyze the scientific evidence regarding the application of shock waves in odontostomatology.

MATERIALS AND METHODS

A research was performed on electronic databases such as Medline (PubMed), Scopus and Cochrane library from January 1998 to January 2019.

The inclusion criteria were:

- publication in English;
- publication indexed on the main search engines;
- in vitro or animal studies with representative samples and reproducible results;
- studies on human (case series, prospective or retrospective) with a minimum number equal to or greater than 10, randomized case-control studies (RCT, randomized clinical trials), systematic reviews, metanalysis;
- absence of conflicts of interest by the authors.

nel contesto di elementi dentari sottoposti a forze ortodontiche, e in particolare in merito ai profili di espressione di alcune citochine infiammatorie e fattori di crescita, potrebbero potenzialmente essere trasferite in terapia parodontale.

SIGNIFICATO CLINICO

In questo momento, sulla base dei risultati disponibili, l'utilizzo

At the end of the electronic research, all the titles were examined and all the selected abstracts were examined, and the selection of full-text articles was determined. Of the 138 articles in full text examined, 120 were excluded from the final analysis because one or more of the inclusion criteria listed above were not respected. In the various articles taken into consideration the effect of the ESWT was investigated in different dental specialties; in particular, this method has been associated with orthodontic therapy in order to speed up the timing and help the remodeling and stability of periodontal tissues in the realigned teeth.

RESULTS AND CONCLUSIONS

Although the exact biological effects of shock wave therapy for musculoskeletal disorders are not completely understood, current studies seem to indicate that ESWT may have a favorable influence on osteoblasts and their

delle onde d'urto come coadiuvanti per il trattamento parodontale od ortodontico è ancora lontano dall'essere raccomandato per la routine clinica, in quanto non sono chiari né i dosaggi né il numero di applicazioni ottimali. Inoltre, i meccanismi cellulari coinvolti e gli effetti provocati sono per ora lontani dall'essere compresi. Tuttavia, gli ipotetici

precursors. The shock waves would be able to stimulate the early expression of cytokines linked to osteogenesis favoring the growth and differentiation of bone marrow stromal cells towards osteoprogenitors, thus contributing to bone regeneration processes. Studies on biochemistry have shown that ESWT is able to activate different genes, such as those involved in the synthesis of TGF- β 1 and BMP-2, linked to osteogenesis; expression patterns of bone-related genes such as osteocalcin (OC) and osteopontin (OPN) induced by shock waves have been seen to be similar to those responsible for periosteal callus formation during healing processes. At the same time, the evidence supporting the use of ESWT in periodontology and oral surgery is still extremely limited; nevertheless, numerous information obtained from the application of shock waves in the context of dental elements subjected to or campi di impiego e la ridotta invasività di questa tecnica potrebbero giustificare lo sviluppo di studi futuri.

PAROLE CHIAVE

Onde d'urto

ESWT Parodontologia Ortodonzia Revisione narrativa

thodontic forces, and in particular regarding the expression profiles of some inflammatory cytokines and growth factors, could potentially be transferred to periodontal therapy.

CLINICAL SIGNIFICANCE

At this time, based on the available results, the use of shock waves as adjuvants for periodontal or orthodontic treatment is still far from being recommended for clinical routine, as neither dosages are clear nor the number of optimal applications. Furthermore, the cellular mechanisms involved and the effects caused are far from being understood. However, hypothetical fields of use and reduced invasiveness could justify the development of future studies.

KEY WORDS

Shock waves ESWT Periodontics Orthodontics Narrative review

1. INTRODUZIONE

Le onde d'urto extracorporee (ESW) sono onde acustiche a elevata ampiezza che si propagano nei tessuti causando un improvviso aumento della pressione ambientale e pressione massima sul fronte d'onda seguiti da un'ampiezza di tensione inferiore; esse possono essere generate mediante metodiche elettroidrauliche, elettromagnetiche o piezoelettriche. Un'onda d'urto è definibile quindi come una variazione di pressione transitoria che si propaga rapidamente nelle tre dimensioni dello spazio associata a un improvviso aumento dalla pressione ambientale.

Secondo la ISMST (International Society for Medical Shockwave Treatment) le onde d'urto utilizzano un impulso sonico caratterizzato da un'elevata pressione di picco (500 bar), un breve ciclo di vita (10 ms), un rapido aumento della pressione (0,10 ns) e un ampio spettro di frequenza (16-20 MHz).

L'azione delle onde d'urto sui tessuti è causata da sollecitazioni dirette associate all'elevata ampiezza delle onde e agli stress dovuti al violento collasso delle bolle di cavitazione. Si distinguono dagli ultrasuoni per avere una bassa frequenza, un minimo assorbimento tissutale e nessun effetto termico^[1]. Le onde d'urto possono essere riflesse o trasmesse a un'interfaccia acustica, rendendone possibile la messa a fuoco all'interno del tessuto. Queste onde di pressione viaggiano attraverso i fluidi e i tessuti molli: forze di pressione e di taglio vengono generate all'incontro dell'onda d'urto con un'interfaccia di impedenza diversa, quale per esempio quella tra l'osso e i tessuti molli. Negli ultimi anni c'è stato un cambio di paradigma nell'applicazione delle onde d'urto in medicina: inizialmente, la terapia extracorporea focalizzata ad alta energia

(ESWT) è stata utilizzata per disgregare calcoli grazie alle sue proprietà distruttive^[2,3] mentre oggi è considerata una tipologia di terapia meccanica in medicina rigenerativa.

Le onde d'urto ad alta energia sono utilizzate principalmente per il trattamento dei calcoli renali^[2], della colecisti e delle ghiandole salivari^[3]; un'ulteriore applicazione delle onde d'urto, questa volta a energia più bassa, è relativa al trattamento non chirurgico in ortopedia di vari disturbi muscolo-scheletrici (e.g. epicondilite laterale, fascite plantare, tendinite calcifica)^[4,5]. L'interesse per gli effetti delle onde d'urto sull'osso è stato, infatti, promosso dall'osservazione dell'interazione di queste ultime con le ossa del bacino durante la litotripsia, causando un aumento della densità ossea; diverse fonti cliniche hanno confermato in seguito che il trattamento con onde d'urto aveva un effetto positivo sulla guarigione delle fratture^[6].

L'uso delle onde d'urto è stato esteso a molti altri campi della medicina, come per esempio in traumatologia, in veterinaria, nel trattamento di ferite croniche dei tessuti molli dalla guarigione alterata, nelle ustioni, in neurologia, nell'ischemia cardiaca^[7] e nella disfunzione erettile^[8]. Questo vasto numero di applicazioni è il risultato della capacità delle onde d'urto di stimolare i processi di guarigione e di ridurre le reazioni infiammatorie^[9].

Anche se gli esatti effetti biologici della terapia con onde d'urto per i disturbi muscolo-scheletrici non sono completamente compresi, gli studi attuali sembrano indicare che la ESWT può avere un'influenza favorevole sugli osteoblasti e sui loro precursori^[5,9-13]. Le onde d'urto sarebbero in grado di stimolare l'espressione precoce di citochine legate all'osteogenesi favorendo la crescita e la differenziazione delle cellule stromali del midollo osseo verso gli osteoprogenitori, contribuendo in tal modo ai processi di rigenerazione ossea. Studi sulla biochimica hanno dimostrato che la ESWT è in grado di attivare diversi geni, quali per esempio quelli implicati nella sintesi di TGF- β 1 e BMP-2, legati all'osteogenesi^[10]; i modelli di espressione dei geni correlati all'osso come l'osteocalcina (OC) e l'osteopontina (OPN) indotti da onde d'urto sono stati visti essere simili a quelli responsabili della formazione del callo periosteale durante i processi di guarigione^[11]. Accanto a questo è stato registrato un aumento dell'attività della fosfatasi alcalina^[12]; inoltre, si è visto come la ESWT aumenti in maniera significativa l'espressione di NOS, OC e TGF-1 nelle cellule umane

osteoblast-like, il che si traduce in una differenziazione degli osteoblasti e nella produzione di matrice ossea[13].

Le onde d'urto parrebbero anche stimolare l'espressione precoce dei fattori di crescita correlati all'angiogenesi, tra cui eNOS, VEGF e PCNA, contribuendo a indurre la vascolarizzazione, l'aumento della proliferazione cellulare e la riparazione dei tessuti; l'induzione di biomolecole angiogeniche e le osservazioni della cinetica di vascolarizzazione indicano che la terapia a onde d'urto è dose-dipendente e che i sintomi migliorano nel tempo[14].

In ulteriori studi le onde d'urto hanno dimostrato di avere un effetto battericida significativo su alcuni ceppi batterici (*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*)[15,16].

Vari studi hanno documentato, inoltre, l'effetto analgesico derivante dall'applicazione di onde d'urto, suggerendo come spiegazione l'induzione di una denervazione parziale selettiva causata da una significativa perdita di fibre nervose non mielinizzate, una ridotta espressione del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) nei neuroni correlati all'area trattata e una riduzione del numero di neuroni immunoreattivi alla sostanza P[17-19]. Non da ultimo, la terapia extracorporea a onde d'urto (ESWT) è stata proposta nel campo dell'odontoiatria, sebbene la letteratura scientifica a supporto sia ancora scarsa.

Tra i vantaggi della ESWT vi sono la mininvasività, il basso costo, la bassa incidenza di complicanze, l'indicazione nei casi in cui le altre metodiche non si siano rivelate efficaci oltre che nella gestione delle complicanze. Sono noti solo effetti collaterali minori associati all'applicazione di onde d'urto quali gonfiore, emorragie petecchiali ed ematomi[20]. Le onde d'urto sembrerebbero quindi essere una promettente terapia aggiuntiva non invasiva per il trattamento parodontale e ortodontico.

Lo scopo di questa revisione narrativa della letteratura è quello di raccogliere e analizzare l'evidenza scientifica in merito all'applicazione delle onde d'urto in odontostomatologia.

2. MATERIALI E METODI

È stata eseguita una ricerca su database elettronici quali Medline (PubMed), Scopus e Cochrane library da gennaio 1998 a gennaio 2019.

Gli studi da selezionare dovevano soddisfare i seguenti criteri di inclusione:

- pubblicazione in lingua inglese;
- pubblicazione indicizzata sui principali motori di ricerca (di cui sopra);
- studi *in vitro* o su animale con campioni rappresentativi e risultati riproducibili;
- studi su umano (case serie, prospettici o retrospettivi) con numerosità minima pari o superiore a 10, studi caso-controllo, randomizzati (RCT, randomized clinical trial), systematic review, meta analisi;
- assenza di conflitti di interesse da parte degli autori.

Al termine della ricerca elettronica, sono stati esaminati tutti i titoli e tutti gli abstract selezionati per la possibile inclusione nella revisione ed è stata determinata la selezione di articoli a testo completo. Dei 138 articoli in versione integrale esaminati, 120 sono stati esclusi dall'analisi finale poiché non soddisfacenti uno o più dei criteri di inclusione sopra elencati.

3. RISULTATI

Analizzando l'intera produzione letteraria disponibile in materia di onde d'urto, sebbene ancora esigua, è possibile notare un trend positivo per quanto riguarda il numero di pubblicazioni per anno: malgrado il 2017 non abbia portato nessuna sperimentazione ulteriore, a oggi è possibile annoverare un totale di 15 articoli scientifici, dei quali 13 solamente negli ultimi 5 anni (2014-2019). Questa osservazione potrebbe essere sintomo di un crescente interesse da parte della comunità scientifica in merito alle applicazioni della ESWT in ambito odontoiatrico. Inoltre, di questi una è una revisione narrativa sull'argomento^[21]: tuttavia, essendo datata 2015 quest'ultima riporta solamente dei risultati parzialmente sovrapponibili a quelli elaborati in questa ricerca.

Un dato interessante consiste nell'evidenza scientifica di queste pubblicazioni: circa due terzi del totale (60%) sono costituiti da studi *in vivo*, alcuni dei quali randomizzati controllati su uomo.

Se però ci soffermiamo su quante di queste sperimentazioni hanno avuto conferma degli obiettivi che erano stati proposti, ci accorgiamo che mentre per quanto ri

guarda gli studi *in vitro* e quelli su animale tutti hanno riscontrato esito positivo, ciò non risulta essere altrettanto vero per gli RCT, dei quali solamente una minoranza (20%) ha descritto un effetto positivo della ESWT. Alla luce di queste evidenze sarà necessario leggere con cautela la letteratura disponibile e i suoi risultati.

Al termine della ricerca sui database elettronici sono stati selezionati 18 articoli, descritti nelle **tabb. I e II**. Non sono disponibili, al momento della revisione, metanalisi in merito all'argomento in oggetto. Nel nostro studio sono stati selezionati cinque studi clinici randomizzati (RCT)^[22-26]. Di questi, quattro da parte dello stesso gruppo di ricerca hanno analizzato l'applicazione delle onde d'urto in ortodonzia valutando outcome diversi, non analizzabili attraverso metanalisi per questo motivo. In particolare, essi hanno valutato: l'effetto delle onde d'urto sulla stabilità delle miniviti (TAD, Temporary Anchorage Devices) in pazienti che presentavano mesializzazione del secondo molare^[22], l'efficacia della ESWT sul movimento ortodontico di molari inferiori^[23], la mobilità dei denti in pazienti che avevano completato il trattamento ortodontico con apparecchi fissi^[24] e, infine, il flusso di sangue a livello pulpare (PBF) mediante analisi laser Doppler a partire dal giorno in cui erano stati rimossi i bracket^[25].

I risultati ottenuti nelle diverse sperimentazioni hanno portato gli autori a concludere che:

- una singola applicazione di ESWT non aveva migliorato la stabilità delle miniviti durante il trattamento ortodontico;
- una singola applicazione di ESWT non era stata associata né a un'accelerazione statisticamente significativa del movimento dei denti né a uno stato parodontale alterato;

- il trattamento con onde d'urto sembrava ridurre la mobilità dentale più velocemente mentre un effetto anti- infiammatorio non poteva essere dedotto direttamente dai valori ridotti di sanguinamento nei due gruppi;
- la singola applicazione di ESWT non aveva avuto un impatto statisticamente significativo sul PBF dei denti allineati con ortodonzia.

Diversamente, Pfaff et al.[26] hanno valutato l'effetto della ESWT in 20 pazienti che si sono sottoposti all'avulsione bilaterale dei terzi molari mandibolari. Le onde d'urto in questo caso sono state applicate il giorno prima dell'intervento per consentire il pre-condizionamento locale dei tessuti: per ciascun paziente un lato, a livello dell'angolo mandibolare, è stato trattato con ESWT mentre l'altro lato è stato trattato con metodica placebo. Al termine delle analisi i test ELISA hanno rivelato quantità superiori di IGF-1 e VEGF a livello mandibolare rispetto ai campioni periferici mentre i livelli di BMP-2 e BMP4 erano troppo bassi per eseguire un test adeguato. Tuttavia, questo studio non è stato in grado di identificare alcun beneficio a favore della terapia extracorporea a onde d'urto nell'aumento dei fattori di crescita presi in esame.

Per quanto riguarda gli studi caso-controllo di tipo osservazionale, che costituiscono oltre la metà di quelli presi in esame, sono disponibili studi *in vitro* e su animale. I primi, per un totale di tre, hanno valutato da un lato l'effetto battericida e la capacità di disgregazione della placca della ESWT e dall'altro l'influenza sull'espressione di alcune citochine[1,27,28]. Novak et al.[1] hanno osservato con monoculture batteriche come onde d'urto a bassa energia possono avere proprietà battericide per alcuni ceppi della flora batterica orale quali *S. mutans* e un ceppo di *P. gingivalis*. Müller et al.[27], invece, hanno osservato una limitata efficacia della terapia a onde d'urto in termini di rimozione del tartaro e, al contempo, una rimozione del biofilm statisticamente simile a quella ottenuta con il dispositivo a ultrasuoni. Da ultimo Zhiyu Cai et al.[28] hanno valutato l'impatto delle onde d'urto sulla vitalità di culture di fibroblasti del legamento parodontale (hPDLF) mediante qRT-PCR e test ELISA a diversi tempi (1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 ore). In questo caso, le onde d'urto con i parametri utilizzati non hanno dimostrato avere effetti significativi sulla vitalità di hPDLF mentre è stata osservata un'inibizione statisticamente significativa dell'espressione di IL-6, IL-8, MCP-1 e TNF- α durante le prime ore. Ciò ha portato gli autori a concludere che, dopo un impatto iniziale di inibizione uniforme sull'espressione dei mediatori dell'infiammazione (IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α), la ESWT sarebbe in grado di provocare l'up-regolazione dose-correlata di IL-6 e IL-8 e la down-regolazione di TNF- α . Alla luce di tali risultati sembrerebbe ancora difficile affermare se la ESWT possa avere effetti positivi o negativi sulla rigenerazione dei tessuti parodontali, necessitando ulteriori studi *in vivo* per valutare gli effetti combinati dei mediatori infiammatori sul legamento parodontale. Disparati risultano essere invece i campi di applicazione analizzati mediante studi su animale, che vanno dall'ortodonzia alla distrazione osteogenica fino alla guarigione dei difetti ossei e alla rigenerazione dell'osso alveolare; allo stesso tempo, tuttavia, tutti questi lavori hanno come punto chiave la risposta del tessuto osseo[29-34]. In particolare, il gruppo di Hazan-Molina et al. ha prodotto ben tre studi diversi in cui l'applicazione di onde d'urto veniva associata alla terapia ortodontica, con uno sguardo alla produzione di citochine. Ecco le conclusioni degli autori:

la concentrazione di IL-1 β (mediante saggio ELISA del liquido crevicolare) era significativamente più alta nel gruppo trattato solamente al secondo dei tre giorni di sperimentazione. Il rapporto di cellule positive alla fosfatasi acida (TRAP) e l'area presa a campione era risultato essere più alto nel gruppo non trattato rispetto al gruppo

trattato, mentre la percentuale di cellule che esprimevano VEGF aveva mostrato la tendenza opposta^[29];

- la valutazione di RANKL, IL-1 β , IL-6 e TNF- α con metodiche immunoistochimiche aveva mostrato una percentuale inferiore di colorazione nel gruppo trattato con ESWT rispetto a quello controllo. Inoltre, il rapporto tra le cellule positive per TRAP e l'area presa in esame era risultato essere statisticamente più alto nel gruppo non trattato^[30];

- valutando l'espressione e la concentrazione di diverse citochine (IL1 β , IL-6, sRANKL, TNF- α) mediante immunofluorescenza, in tutti i casi i livelli di citochine erano inferiori nei gruppi di trattamento sebbene solo le concentrazioni di sRANKL ($p = 0,01$) risultavano essere statisticamente significative;

- è da sottolineare il potenziale ruolo della ESWT nel trattamento della parodontite e della perimplantite oltre che nel potenziamento dei movimenti ortodontici;

- sono suggerite ulteriori ricerche condotte per un arco di tempo di almeno 3 settimane^[31].

Anche Atsawasuwan et al.^[32] in uno studio più recente hanno valutato gli effetti delle onde d'urto sullo spostamento degli elementi dentali e sulla biologia ossea. In questo caso il movimento dei denti nei ratti trattati con ESWT era risultato sfavorevole rispetto ai controlli non trattati. Al contempo, ESWT aveva sovraregolato diversi marker genici e citochine con effetto osteoblastico e osteoclastico, sebbene con effetti sugli osteoclasti solo transitori: ciò si era tradotto in un rimodellamento osseo sbilanciato con conseguente impedimento del movimento dei denti. Non era stata evidenziata alcuna

differenza, invece, nel rapporto RANKL/OPG a livello sistemico tra i gruppi. Sathishkumar et al.^[35] hanno valutato il riassorbimento osseo alveolare a seguito dell'applicazione di onde d'urto determinando il livello dell'osso alveolare (ABL) mediante radiografia della mandibola. Al termine dell'osservazione, i ratti infettati con *P. gingivalis* trattati con 300 e 1000 impulsi avevano dimostrato ABL significativamente migliorati a 3 settimane rispetto ai controlli non trattati, e i livelli migliorati sono rimasti tali per almeno 6 settimane nella maggior parte dei casi. Secondo gli autori, quindi, i risultati hanno dimostrato una rigenerazione efficace dell'osso alveolare mediante l'applicazione di ESWT ed essi hanno suggerito che questa metodica dovrebbe essere valutata come coadiuvante nella rigenerazione dei tessuti parodontali nei casi di parodontite.

Anche Bereket et al.^[33] e Özkan et al.^[34] si sono concentrati nel valutare gli effetti dell'applicazione di onde d'urto sulla biologia ossea, i primi nell'ambito della distruzione osteogenica mentre i secondi nei soggetti diabetici. Bereket et al.^[33] hanno riscontrato una differenza statisticamente significativa tra i gruppi di studio e il gruppo di controllo in termini di densità ossea e volume capillare a favore dei gruppi trattati, concludendo che la ESWT potrebbe indurre diversi fattori di crescita (in particolare modo VEGF) a migliorare la rigenerazione ossea. Özkan et al.^[34], mediante analisi radiologica e istologica, hanno visto

come i valori in unità Hounsfield (HU) erano più alti nei gruppi di cavie in cui era stato indotto il diabete, con maggiore formazione di nuovo osso, tessuto connettivo e neovascolarizzazione. La terapia con onde d'urto non aveva dimostrato quindi alcun effetto positivo sulla guarigione di difetti ossei di dimensioni critiche nei sog-

getti sani, mentre promettenti sembravano essere gli effetti nei diabetici.

Sebbene alla base della piramide dell'evidenza, è interessante citare per completezza due *author's opinion*: Li et al.[36] e Prabhuji et al.[37]. Entrambi gli articoli hanno suggerito l'applicazione delle onde d'urto a supporto delle terapie tradizionali di parodontite e perimplantite.

4. DISCUSSIONE

L'effetto della ESWT è stato indagato nell'ambito di diverse specialità odontoiatriche; in particolare, questa metodica è stata associata alla terapia ortodontica al fine di accelerarne le tempistiche e di favorire il rimodellamento e la stabilità dei tessuti parodontali nei denti riallineati[27,29-31,33].

Allo stesso tempo, l'evidenza a supporto dell'uso della ESWT in parodontologia e in chirurgia orale è ancora estremamente limitata[25,34,35]; ciò nonostante, numerose informazioni ottenute dall'applicazione delle onde d'urto nel contesto di elementi dentari sottoposti a forze ortodontiche, e in particolare in merito ai profili di espressione di alcune citochine infiammatorie e fattori di crescita, potrebbero potenzialmente essere trasferite in terapia parodontale[21,22].

Sempre in quest'ottica sono incoraggianti, anche se oggetto di dibattito, i potenziali effetti delle onde d'urto a livello dei biofilm nell'ambito della microflora orale[24,26].

Nello studio di Chen et al.[38], gli autori hanno dimostrato *in vitro* che il trattamento con ESWT (10 kV, 500 impulsi) ha un effetto stimolante sulla proliferazione e sulla differenziazione osteogenica delle cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo (BMSC): gli *scaffold* in acido polilattico-co-glicolico (PLGA) se minati con BMSC trattati con ESWT hanno infatti prodotto più tessuto osseo, una mineralizzazione più veloce dei difetti ossei e parametri biomeccanici migliorati rispetto al gruppo di controllo quando sono stati impiantati sottocute *in vivo*. Barta[39] nel 2012 ha studiato *in vitro* gli effetti della ESWT (2000 impulsi, 0,1-0,5 mJ/mm²) sui cementoblasti nel trattamento dei riassorbimenti radicolari. L'applicazione delle onde d'urto ha dimostrato la capacità di aumentare in maniera sensibile i livelli di ATP e di osteopontina (OPN) e di diminuire quelli di sclerostina (SOST); l'espressione di RANKL, invece, non era stata modifica-

ta significativamente con nessuno dei dosaggi testati. In base a tali risultati, l'autore proponeva che la ESWT a EFD di 0,25 mJ/mm² fosse in grado di modulare anabolicamente il rimodellamento osseo e potenzialmente potesse essere utilizzata per trattare il riassorbimento radicolare in ortodonzia.

5. CONCLUSIONI

In questo momento, sulla base dei risultati disponibili (non è stato possibile effettuare una metanalisi dei dati a causa dell'eterogeneità degli studi selezionati), l'utilizzo delle onde d'urto come coadiuvanti per il

trattamento parodontale od ortodontico è ancora lontano dall'essere raccomandato per la routine clinica, in quanto non sono chiari né i dosaggi né il numero di applicazioni ottimali. Inoltre, i meccanismi cellulari coinvolti e gli effetti provocati sono per ora lontani dall'essere capiti.

Inoltre, se analizziamo gli studi selezionati notiamo come quasi metà di questi (8 di 18) sono opera degli stessi autori (in particolare Falkensammer et al. e Hazan-Molina et al.). Tuttavia, gli ipotetici campi di impiego e la ridotta invasività potrebbero giustificare lo sviluppo di studi futuri.

Alcuni spunti per sperimentazioni future potrebbero essere la comparazione della terapia causale parodontale con o senza l'aggiunta dell'applicazione di onde d'urto prima e/o dopo le sedute di scaling e root planing; nel contesto di riabilitazioni implantari si potrebbe testare l'efficacia (a fronte di dati clinici e istologici) di questa metodica in protocolli quali la socket preservation, gli innesti ossei (GBR, blocchi ecc.), il rialzo del seno mascellare e l'inserimento di impianti post-estrattivi. Sempre nell'ambito della chirurgia orale, sarebbe interessante osservare eventuali vantaggi nell'applicazione di ESWT a seguito di trattamenti chirurgici complessi quali pazienti con compromissioni sistemiche (diabetici, immunodepressi ecc.), osteonecrosi da farmaci anti-riassorbitivi (bifosfonati, anticorpi monoclonali ecc.), osteoradionecrosi, sequestri ossei e carcinomi orali.

Uno dei primi scopi delle nuove sperimentazioni dovrebbe essere quello di determinare i livelli adeguati di parametri quali il numero delle sedute, il numero di impulsi e la EFD per ciascuna indicazione: questo deve essere fatto grazie a studi con un più lungo follow-up che comparino la ESWT con terapie tradizionali secondo i principi della evidence-based medicine

BIBLIOGRAFIA

- 1. Novak KF, Govindaswami M, Ebersole JL, Schaden W, House N, Novak MJ.** Effects of low-energy shock waves on oral bacteria. *J Dent Res* 2008;87:928-31.
- 2. Graff J, Pastor J, Funke PJ et al.** Extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral stones: a retrospective analysis of 417 cases. *J Urol* 1988;139:513-6.
- 3. Escudier MP, Brown JE, Drage NA, McGurk M.** Extracorporeal shockwave lithotripsy in the management of salivary calculi. *Br J Surg* 2003;90:482-5.
- 4. Hofling I, Joukainen A, Venesmaa P, Kroger H.** Preliminary experience of a single session of low-energy extracorporeal shock wave treatment for chronic plantar fasciitis. *Foot Ankle Int* 2008;29:150-4.
- 5. Hsu CJ, Wang DY, Tseng KF, Fong YC, Hsu HC, Jim YF.** Extracorporeal shock wave therapy for calcifying tendinitis of the shoulder. *J Shoulder Elbow Surg* 2008;17:55-9.
- 6. Wang CJ, Chen HS, Chen CE, Yang KD.** Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves. *Clin Orthop* 2001;387:95-101.
- 7. Nishida T, Shimokawa H, Oi K et al.** Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs *in vivo*. *Circulation* 2004;110:3055-61.
- 8. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I.** Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol* 2012;187:1769-75.

9. **Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J et al.** Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanisms, and clinical efficacy. *Wound Repair Regen* 2012;20:456-65.
10. **Wang FS, Yang KD, Kuo YR et al.** Temporal and spatial expression of bone morphogenetic proteins in extracorporeal shock wave-promoted healing of segmental defect. *Bone* 2003;32:387-96.
11. **Takahashi K, Yamazaki M, Saisu T et al.** Gene expression for extracellular matrix proteins in shock wave-induced osteogenesis in rats. *Calcified Tissue Int* 2004;74(2):187-93.
12. **Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, Chung H, Chen RF, Yang KD.** Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:648-55.
13. **Martini L, Giavaresi G, Fini M et al.** Effect of extracorporeal shock wave therapy on osteoblastlike cells. *Clin Orthop Relat Res* 2003;413:269-80.
14. **Wang FS, Yang KD, Chen RF, Wang CJ, Sheen-Chen SM.** Extracorporeal shock wave promotes growth and differentiation of bone-marrow stromal cells towards osteoprogenitors associated with induction of TGF-beta1. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:457-61.
15. **Gollwitzer H, Horn C, Von Eiff C, Henne M, Gerdesmeyer L.** Antibacterial effectiveness of high-energetic extracorporeal shock waves: an *in vitro* verification. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004;142:462-6.
16. **Gerdesmeyer L, von Eiff C, Horn C et al.** Antibacterial effects of extracorporeal shock waves. *Ultrasound Med Biol* 2005;31:115-9.
17. **Hausdorf J, Lemmens MA, Heck KD, Grolms N, Korh H, Kertschanska S et al.** Selective loss of unmyelinated nerve fibers after extracorporeal shock wave application to the musculoskeletal system. *Neuroscience* 2008;155:138-44.
18. **Takahashi N, Wada Y, Ohtori S, Saisu T, Moriya H.** Application of shock waves to rat skin decreases calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in dorsal root ganglion neurons. *Auton Neurosci* 2003;107:81-4.
19. **Hausdorf J, Lemmens MA, Kaplan S, Marangoz C, Milz S, Oda C et al.** Extracorporeal shock wave application to the distal femur of rabbits diminishes the number of neurons immunoreactive for substance P in dorsal root ganglia L5. *Brain Res* 2008;1207:96-101.
20. **Zelle BA, Gollwitzer H, Zlowodzki M et al.** Extracorporeal shock wave therapy: current evidence. *J Orthop Trauma* 2010;24(1):S66-70.
21. **Goyal E, Singh G, Sharma V, Gill JS, Gupta G.** Extracorporeal shock wave - A new wave of therapy. *DJAS* 2015;3(III):129-34.
22. **Falkensammer F, Rausch-Fan X, Arnhart C, Krall C, Schaden W, Freudenthaler J.** Impact of extracorporeal shock-wave therapy on the stability of temporary anchorage devices in adults: a single-center, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014 Oct;146(4):413-22.
23. **Falkensammer F, Arnhart C, Krall C, Schaden W, Freudenthaler J, Bantleon HP.** Impact of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on orthodontic tooth movement - a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2014 Dec;18(9):2187-92.

- 24. Falkensammer F, Rausch-Fan X, Schaden W, Kivaranovic D, Freudenthaler J.** Impact of extracorporeal shockwave therapy on tooth mobility in adult orthodontic patients: a randomized single-center placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2015 Mar;42(3):294-301.
- 25. Falkensammer F, Schaden W, Krall C, Freudenthaler J, Bantleon HP.** Effect of extracorporeal shockwave therapy (ESWT) on pulpal blood flow after orthodontic treatment: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2016 Mar;20(2):373-9.
- 26. Pfaff JA, Boelck B, Bloch W, Nentwig GH.** Growth factors in bone marrow blood of the mandible with application of extracorporeal shock wave therapy. *Implant Dent* 2016 Oct;25(5):606-12.
- 27. Müller P, Guggenheim B, Attin T, Marlinghaus E, Schmidlin PR.** Potential of shock waves to remove calculus and biofilm. *Clin Oral Investig* 2011 Dec;15(6):959-65.
- 28. Cai Z, Falkensammer F, Andrukhov O, Chen J, Mittermayr R, Rausch-Fan X.** Effects of shock waves on expression of IL-6, IL-8, MCP-1, and TNF- α expression by human periodontal ligament fibroblasts: an *in vitro* study. *Med Sci Monit* 2016;22:914-21.
- 29. Hazan-Molina H, Reznick AZ, Kaufman H, Aizenbud D.** Assessment of IL-1 β and VEGF concentration in a rat model during orthodontic tooth movement and extracorporeal shock wave therapy. *Arch Oral Biol* 2013;58:142-50.
- 30. Hazan-Molina H, Reznick AZ, Kaufman H, Aizenbud D.** Periodontal cytokines profile under orthodontic force and extracorporeal shock wave stimuli in a rat model. *J Periodontol* 2015 Jun;50(3):389-96.
- 31. Hazan-Molina H, Aizenbud I, Kaufman H, Teich S, Aizenbud D.** The influence of shockwave therapy on orthodontic tooth movement induced in the rat. *Adv Exp Med Biol* 2016;878:57-65.
- 32. Atsawasuwan P, Chen Y, Ganjawalla K, Kelling AL, Evans CA.** Extracorporeal shockwave treatment impedes tooth movement in rats. *Head & Face Medicine* 2018;14:24.
- 33. Bereket C, Cakir-Özkan N, Onger ME, Arici S.** The effect of different doses of extracorporeal shock waves on experimental model mandibular distraction. *J Craniofac Surg* 2018;29(6):1666-70.
- 34. Özkan E, Bereket MC, Önger ME, Polat AV.** The effect of unfocused extracorporeal shock wave therapy on bone defect healing in diabetics. *J Craniofac Surg* 2018;29:1081-6.
- 35. Sathishkumar S, Meka A, Dawson D, House N, Schaden W, Novak MJ, Ebersole JL, Kesavalu L.** Extracorporeal shock wave therapy induces alveolar bone regeneration. *J Dent Res* 2008 Jul;87(7):687-91.
- 36. Li X, Chen M, Li L, Qing H, Zhu Z.** Extracorporeal shock wave therapy: a potential adjuvant treatment for peri-implantitis. *Med Hypotheses* 2010 Jan;74(1):120-2.
- 37. Prabhuji MLV, Khaleelahmed S, Vasudevalu S, Vinodhini K.** Extracorporeal shock wave therapy in periodontics: a new paradigm. *J Indian Soc Periodontol* 2014 May-Jun;18(3):412-5.
- 38. Chen Y, Xu J, Huang Z, Yu M, Zhang Y, Chen H, Ma Z, Liao H, Hu J.** An innovative approach for enhancing bone defect healing using PLGA scaffolds seeded with extracorporeal-shock-wave-treated bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs). *Sci Rep* 2017 Mar 8;7:44130.
- 39. Barta J.** The effect of extracorporeal

shock wave (ESW) on cemen- toblasts *in vitro*. Master's Theses (2009). Paper 145, 2012. http://epublications.marquette.edu/theses_open/145.