

Terapia con onde d'urto: dallo stimolo meccanico alla risposta biologica, i meccanismi d'azione e le implicazioni terapeutiche

Maria Cristina D'AGOSTINO¹, Elisabetta TIBALT¹, Piera LALLI², Giuseppe MASSAZZA², Chiara BUSSO²

¹ Centro Terapia e Ricerca Onde d'Urto - Dipartimento Riabilitazione - Humanitas Research Hospital - Via Manzoni 56, 20098 Rozzano (Mi)

² Medicina Fisica e Riabilitazione U - Dipartimento di Scienze Chirurgiche - Università di Torino - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Introdotta in Medicina alla fine degli anni ottanta per il trattamento della calcolosi renale (litotripsia), la terapia Onde d'Urto (OU), si è diffusa successivamente in ortopedia per il trattamento di alcune patologie ossee (risale al 1991 la prima pubblicazione sull'efficacia delle OU nelle pseudoartrosi) [1], per poi conquistare il campo riabilitativo (per le sue applicazioni in ambito muscolo – tendineo) e varcare più recentemente, le soglie della medicina rigenerativa applicata a diversi ambiti, primi fra tutti la vulnologia (ulcere e cicatrici patologiche) [2, 3] e l'androgia [4].

Parlando di OU, è importante distinguere fra onde d'urto focali (onde d'urto propriamente dette) ed onde radiali (o pressorie). Esse differiscono in relazione alla forma d'onda (responsabile degli effetti biologici) ed alla capacità di penetrazione nei tessuti: mentre le prime possono essere “focalizzate” in profondità nei tessuti, con energia nota sul *target* terapeutico, le onde pressorie hanno invece una modalità di trasmissione più superficiale di tipo radiale. Dal punto di vista della tecnologia, le OU focali vengono prodotte con diversi tipi di generatori (elettroidraulico, elettromagnetico o piezoelettrico), mentre le onde radiali vengono generate con un meccanismo di tipo balistico, azionato da un generatore pneumatico o magnetico [5].

Le OU sono stimolazioni acustiche, an-

noverate nell'ambito delle “meccanoterapie”, secondo una rivisitazione dell'ormai obsoleto concetto di terapie fisiche, alla luce delle nuove acquisizioni di meccano – biologia [6]. Definiamo “meccanoterapie” tutti quegli interventi di carattere meccanico in grado di convertire uno stimolo potenzialmente distruttivo in segnali biologici pro-rigenerativi, attraverso l'attivazione di *pathways* biochimici e reazioni cellulari, secondo il ben noto processo della meccano-trasduzione [7].

Meccanismi d'azione

Complessivamente, i principali meccanismi d'azione delle onde d'urto ad oggi noti possono essere così riassunti:

- azione analgesica ed antinocicettiva;
- stimolo angiogenetico e linfogenetico (grazie all'induzione di fattori di crescita specifici);
- proliferazione, migrazione, *homing* e differenziazione di cellule staminali;
- modulazione dei processi infiammatori e rigenerazione tessuto – specifica.

La modulazione dei processi infiammatori rende ragione non solo delle applicazioni più note in ambito muscolo – scheletrico per il trattamento delle patologie con una componente infiammatoria (ad esempio le tendinopatie), ma giustifica anche l'effetto pro-rigenerativo tissutale delle OU

e/o la regolazione del turnover locale. Questo meccanismo parrebbe sostenuto dall'attivazione del *Toll – Like Receptor 3* (TLR-3), un recettore del sistema dell'immunità innata, in grado di modulare i processi infiammatori [8]. Circa un decennio fa è stato osservato che stimolando cellule endoteliali con OU, queste sono in grado di attivare maggiormente il TLR-3, responsabile, dopo una prima fase pro – infiammatoria, di una successiva azione antinfiammatoria IL-10 mediata, creando un microambiente favorevole all'angiogenesi ed alla rigenerazione/riparazione di tessuti [9].

Alcuni anni dopo è stato descritto che lo stimolo meccanico delle OU sul miocardio ischemico indurrebbe il rilascio di vescicole extracellulari (exosomi), tipizzabili per morfologia, markers e dimensioni, e contenenti brevi sequenze di RNA, fra cui *miR-19-3p* con funzione angiogenetica. Questa scoperta riveste non solo un ruolo di grande rilevanza quale approccio innovativo in ambito di medicina rigenerativa per il miocardio ischemico, ma anche apre nuovi orizzonti sulla comprensione dei meccanismi d'azione delle OU a livello ultrastrutturale [10]. Contestualmente, è stato studiato l'effetto delle OU sul macrofago, cellula di derivazione monocitica, con azione non solo di difesa dai patogeni, ma anche di regolazione del turnover tissutale; il macrofago è infatti in grado di

polarizzarsi in 3 forme: M0 (quiescente), M1 (pro-infiammatorio) ed M2 (*pro-resolving*). M2 è coinvolto nei processi di riparazione e rigenerazione tissutali, in quanto in grado di interagire con cellule di tipo staminale ed angiogenetico. Il passaggio dalla fase M1 alla M2 è determinante per i processi di guarigione e regolazione del turnover di molti tessuti, mentre la persistenza in fase M1 determina la cronicizzazione di una condizione patologica [11]. Studi *in vitro* avrebbero evidenziato come le OU applicate su macrofagi inibiscono la forma M1, mentre favoriscono l'attività della forma M2. La possibilità quindi di modulare il *cross - road* M1-M2 fa delle OU un'importante strategia terapeutica in medicina rigenerativa, con potenziale influenza anche sul rimodellamento tissutale in presenza di fibrosi [7, 12]. Inoltre, l'azione "rigenerativa" propriamente detta delle OU su alcuni tessuti prevederebbe anche un effetto diretto di controllo sulle cellule di derivazione staminale, nei loro diversi stadi di differenziazione e con diverso tipo di attività specifica (proliferazione, migrazione, *homing* e differenziazione) [13-15]. Tra i numerosi effetti biologici delle OU, quello analgesico resta uno dei più affascinanti, anche perché in molti casi è di immediato riscontro clinico al termine della seduta di trattamento. Diversi studi hanno dimostrato che le OU sono in grado di influenzare l'attività delle fibre nervose periferiche deputate alla trasmissione dello stimolo doloroso, interferendo in particolare con quelle sensitive amieliniche (tipo C) [16], con il rilascio di neurotrasmettitori [17], prevenendo la reinervazione locale e alterando il meccanismo di neurotrasmissione del dolore a livello dei gangli dorsali del midollo spinale. Inoltre, di recente, è stato ipotizzato un effetto sui nocicettori delle strutture fasciali profonde, per spiegare l'effetto benefico delle OU nelle sindromi dolorose miofasciali [18], sebbene questi meccanismi restino ancora oggetto di studio. Infine, se da molti anni è ormai noto e documentato l'effetto angiogenetico indotto dalle OU [19, 20], più di recente è stata ipotizzata anche un'azione delle OU sui vasi linfatici, con l'effetto ultimo di aumentare la rete microvascolare di drenaggio linfatico

[21], il che spiegherebbe il ben noto effetto antiedemigeno derivante dall'applicazione delle OU in molte patologie dei tessuti molli [22].

Se vogliamo poi esaminare più nel dettaglio i complessi meccanismi d'azione delle OU sui tessuti dell'apparato muscolo - scheletrico, è utile dal punto di vista didattico considerare separatamente tre distretti: osso, tendine e muscolo.

Osso

A livello dell'osso, circa vent'anni fa è stato osservato *in vitro* che l'applicazione di OU determina aumento della vascolarizzazione associata alla sintesi di fattori di crescita angiogenetici e osteogenetici, con stimolo degli osteoblasti (OB) e dei loro precursori [23-25]. Oggigiorno le OU rappresentano un'importante strategia terapeutica nel trattamento di patologie della rigenerazione ossea, quali i ritardi di consolidazione e la pseudoartrosi, valida strategia in alternativa all'intervento chirurgico laddove vi siano le condizioni biomeccaniche di stabilità per garantire l'espletarsi dello stimolo pro-rigenerativo [26-28].

Inoltre, le OU sarebbero in grado di controllare indirettamente anche l'attività degli osteoclasti (OC), inducendo una ridotta secrezione di fattori pro - riassorbitivi da parte degli stessi, espressa come riduzione del rapporto *Rank Ligand/Osteoprotegerina* (RANKL/OPG) [29].

Grazie a queste osservazioni, negli ultimi anni la loro applicazione si è ampliata anche ad altre patologie dell'osso, con l'obiettivo di frenare l'accelerato rimodellamento e ristabilire una condizione di equilibrio, fra cui le fratture da stress e le "Bone Marrow Lesions", fino all'osteonecrosi asettica propriamente detta [30-33]. Discorso analogo vale anche per l'artrosi, per cui è stato documentato che modulare l'elevato rimodellamento osseo subcondrale potrebbe rallentare la degenerazione cartilaginea [34].

Considerata la complessità anatomica e funzionale dell'osso, possiamo affermare che le OU esercitano su questo tessuto un'azione positiva di tipo *multi-level* (angiogenesi, osteogenesi e controllo accoppiamento OC - OB), costituendo una strategica terapeutica di

grande rilevanza clinica anche in ambito traumatologico, sia per la possibilità di stimolare la rigenerazione dei tessuti in fase stabilizzata, che per contrastarne gli esiti (edema e fibrosi) [35].

Tendine

Da molti anni conosciamo alcune importanti azioni biologiche indotte dalle OU sui tenociti, da studi *in vitro* e nell'animale, in grado di influenzare il processo riparativo tendineo attraverso diversi meccanismi: proliferazione cellulare e sintesi di collagene, così come riduzione dell'espressione di metalloproteinasi ed interleukine pro-infiammatorie, in grado di condizionare positivamente il metabolismo cellulare verso una condizione pro-rigenerativa [36, 37].

Nel 2015 è stato condotto anche un interessante studio sull'uomo, in cui è stato osservato che lo stimolo meccanico sul tendine indurrebbe una iniziale ed immediata reazione pro-infiammatoria catabolica, finalizzata alla digestione della matrice patologica e successivamente allo stimolo dei processi di rigenerazione/ripristino del fisiologico trofismo tissutale [38]. Risalgono inoltre al 2016 gli studi secondo cui con le OU sarebbe possibile stimolare il potenziale clonogenico delle cellule staminali tendinee in tendini sani [39]. Anche se ulteriori conferme di scienze di base sono attese, al fine di chiarire più in dettaglio gli effetti benefici delle OU sui tendini, è comunque chiaro che l'azione è di tipo biologico (cioè trofico - rigenerativa) e non è diretta alla disgregazione meccanica delle calcificazioni tendinee. È possibile che il trattamento con OU contribuisca alla dissoluzione di alcune concrezioni calcifiche, con percentuali diverse in funzione dei diversi autori ed anche in funzione del tipo, localizzazione ed evoluzione clinica delle stesse [40, 41]. Anche se il meccanismo d'azione in questo caso non è ancora noto in dettaglio, è verosimile che si tratti di un'azione cellulo - mediata, per azione del sistema monocitico - macrofagico e linfatico.

Muscolo

In ambito di patologia muscolare le OU sono di più recente acquisizione,

parzialmente in fase di studio, anche se le prime applicazioni sul tessuto muscolare sono da ricondurre alla fine degli anni Novanta per il trattamento della spasticità [42].

Con il passare dei decenni, le indicazioni si sono ampliate, e ad oggi includono:

- Sindromi Dolorose Miofasciali, per cui recentemente sarebbe stata dimostrata un'azione di tipo trofico biologico [43];
- Miosite Ossificante Localizzata, in cui l'obiettivo del trattamento non è la disgregazione delle aree calcifiche, bensì una loro più rapida maturazione, con regressione dei fenomeni infiammatori locali, rimodellamento della formazione eterotopica e miglioramento della funzionalità muscolare [44];
- Lesioni/Fibrosi Muscolari a genesi post-traumatica, per cui le OU rappresentano una promessa terapeutica molto interessante, in virtù della possibilità di indurre, specialmente se precocemente applicate, una riparazione/rigenerazione più fisiologica, con ridotto rischio di fibrosi. Anche in questo caso, infatti, le dinamiche cellulari che conseguono al trauma, prevedono l'intervento di cellule infiammatorie del sistema monocitico – macrofagico, che se precocemente e correttamente *shiftato* verso la fase rigenerativa, può dare luogo ad una migliore *restitutio* del tessuto [45].

Conclusioni

In conclusione, potremmo considerare le OU una vera rivoluzione in medicina rigenerativa, paragonabile ad una sorta di *biosurgery*, con cui influenzare positivamente il target terapeutico con un'azione tessuto – specifica, inducendo effetti di tipo rigenerativo in tessuti che mantengono questo potenziale anche nell'adulto (osso e cute) o ripristinare il fisiologico turnover (tendini).

Dai primi anni Novanta ad oggi abbiamo assistito ad una grande evoluzione delle applicazioni terapeutiche delle OU, con ampliamento delle indicazioni ed acquisizione di nuove conoscenze di base riguardo ai meccanismi d'azione.

Se da una parte, l'efficacia clinica del-

la terapia è comprovata scientificamente, il successo del trattamento dipende comunque da alcune variabili, fra cui la dotazione tecnica e la perizia dell'operatore rivestono una grande rilevanza; da qui l'opportunità di un'adeguata formazione ed aggiornamento, oltre al rispetto delle regole della buona pratica clinica, generali e speci-

fiche. In tal senso, ormai da qualche decennio e costantemente aggiornate, sono state pubblicate le Raccomandazioni delle diverse società scientifiche nazionali (in Italia vantiamo una delle più storiche, la SITOD [46] (**Tabella I**), che si rifanno a loro volta a quanto elaborato a livello internazionale dalla ISMST [47].

Tabella I. Schema illustrativo delle principali indicazioni terapeutiche, desunte dalle raccomandazioni della Società Italiana Terapia Onde d'Urto (SITOD) [46].

1. INDICAZIONI APPROVATE COME 'STANDARD'	
1.1 Tendinopatie croniche	
	1.1.1. Tendinopatia calcifica di spalla
	1.1.2. Epicondilopatia laterale del gomito ("epicondilitis")
	1.1.3. Sindrome dolorosa del grande trocantere
	1.1.4. Tendinopatia rotulea
	1.1.5. Tendinopatia Achillea
	1.1.6. Fasciopatìa plantare (con o senza sperone calcaneare)
1.2 Patologie dell'osso	
	1.2.1. Ritardi di consolidazione
	1.2.2. Pseudoartrosi
	1.2.3. Fratture da stress
	1.2.4. Necrosi asettica senza degenerazione articolare
	1.2.5. Osteocondrite dissecante (OCD) senza degenerazione articolare
1.3 Patologie cutanee	
	1.3.1. Ferite "difficili"
	1.3.2. Ulcere diabetiche
	1.3.3. Ulcere distrofiche
	1.3.4. Ustioni non circonferenziali
2. INDICAZIONI BASATE SULL'ESPERIENZA	
2.1 Tendinopatie	
	2.1.1. Tendinopatia cuffia dei rotatori senza calcificazioni
	2.1.2. Epicondilopatia mediale del gomito ("epitrocleeite")
	2.1.3. Entesopatia adduttori
	2.1.4. Entesopatia della zampa d'oca
	2.1.5. Tendinopatia dei peronieri
	2.1.6. Altre Tendinopatie del piede e della caviglia
2.2 Patologie dell'osso	
	2.2.1. Edema osseo subcondrale
	2.2.2. Malattia di Osgood Schlatler (apofisite tibiale anteriore)
	2.2.3. "Sindrome da stress" tibiale (shin splint)
2.3 Patologie muscolari	
	2.3.1. Sindrome miofasciale
	2.3.2. Distrazione muscolare, in assenza di lesioni
2.4 Patologie cutanee	
	2.4.1. Cellulite
3. INDICAZIONI ECCEZIONALI RISERVATE AD 'ESPERTI'	
4. INDICAZIONI SPERIMENTALI	

Tra le raccomandazioni più importanti, il trattamento con OU deve sempre essere eseguito previo *targeting*, che può essere fatto con puntamento ampliscopico (per l'osso) o ecografico, laddove possibile (5). Inoltre, è indispensabile la scelta dell'onda corretta in base al *target* terapeutico: in particolare, per i trattamenti sull'osso è necessario applicare onde d'urto focali ad energie medio – alte, mentre per altre condizioni (tendinopatie superficiali ed alcune patologie muscolari) è possibile ottenere effetti terapeutici simili anche con le onde radiali [48]. Inoltre, la possibilità, per alcune patologie, di combinare i due tipi di onde rappresenta un valore aggiunto, garantendo un'applicazione versatile e completa [49-50].

Fondamentale per il successo terapeutico, specie per le patologie tendinee e muscolari, che le OU siano inserite in un percorso terapeutico integrato, che preveda in prima istanza la fisiokinesiterapia (meglio se personalizzata) [51] ed eventuali altre terapie associate [52, 53].

Pensando al futuro, la ricerca sulle OU è attualmente concentrata in ambito di medicina rigenerativa, sia nel settore cardiologico (per l'ischemia del miocardio) [54], che neurologico (applicazione in acuto sui traumi con lesioni spinali) [55], oltre a diverse ipotesi di applicazione nel campo del *tissue engineering*, implantologia e terapia cellulare, con interessati risultati preliminari ed allettanti speranze terapeutiche.

Bibliografia

- Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *Int Orthop*. 1991; 15(3):181-4.
- Saggini R, Figus A, Troccola A, et al. Extracorporeal shock wave therapy for management of chronic ulcers in the lower extremities. *Ultrasound Med Biol*. 2008; 34(8):1261-71.
- Wang CJ, Cheng JH, Kuo YR, et al. Extracorporeal shockwave therapy in diabetic foot ulcers. *Int J Surg*. 2015; 24(Pt B):207-9.
- Gruenewald I, Appel B, Kitrey ND, Vardi Y. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*. 2013; 5(2):95-9.
- Auersperg V, Trieb K. Extracorporeal shock wave therapy: an update. *EFORT Open Rev*. 2020; 5(10):584-592.
- Huang C, Holfeld J, Schaden W, et al. Mechanotherapy: revisiting physical therapy and recruiting mechanobiology for a new era in medicine. *Trends Mol Med*. 2013; 19(9):555-64.
- d'Agostino MC, Craig K, Tibalt E, Respizzi S. Shock wave as biological therapeutic tool: From mechanical stimulation to recovery and healing, through mechanotransduction. *Int J Surg*. 2015; 24(Pt B):147-53.
- Chi H, Barry SP, Roth RJ, et al. Dynamic regulation of pro- and anti-inflammatory cytokines by MAPK phosphatase 1 (MKP-1) in innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(7):2274-9.
- Holfeld J, Tepeköylü C, Kozaryn R, et al. Shockwave therapy differentially stimulates endothelial cells: implications on the control of inflammation via toll-Like receptor 3. *Inflammation*. 2014; 37(1):65-70.
- Gollmann-Tepeköylü C, Pözl L, Graber M, et al. miR-19a-3p containing exosomes improve function of ischaemic myocardium upon shock wave therapy. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(6):1226-1236.
- Röszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:816460.
- Sukubo NG, Tibalt E, Respizzi S, et al. Effect of shock waves on macrophages: A possible role in tissue regeneration and remodeling. *Int J Surg*. 2015; 24(Pt B):124-30.
- Tepeköylü C, Wang FS, Kozaryn R, et al. Shock wave treatment induces angiogenesis and mobilizes endogenous CD31/CD34-positive endothelial cells in a hindlimb ischemia model: implications for angiogenesis and vasculogenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 146(4):971-8.
- Zhai L, Sun N, Zhang B, et al. Effects of Focused Extracorporeal Shock Waves on Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Patients with Avascular Necrosis of the Femoral Head. *Ultrasound Med Biol*. 2016; 42(3):753-62.
- Gollmann-Tepeköylü C, Lobenwein D, Theurl M, et al. Shock Wave Therapy Improves Cardiac Function in a Model of Chronic Ischemic Heart Failure: Evidence for a Mechanism Involving VEGF Signaling and the Extracellular Matrix. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(20):e010025.
- Ohtori S, Inoue G, Mannoji C, et al. Shock wave application to rat skin induces degeneration and reinnervation of sensory nerve fibres. *Neurosci Lett*. 2001; 315(1-2):57-60.
- Abed JM, McClure SR, Yaeger MJ, Evans RB. Immunohistochemical evaluation of substance P and calcitonin gene-related peptide in skin and periosteum after extracorporeal shock wave therapy and radial pressure wave therapy in sheep. *Am J Vet Res*. 2007; 68(3):323-8.
- Ryskalin L, Morucci G, Natale G, et al. Molecular Mechanisms Underlying the Pain-Relieving Effects of Extracorporeal Shock Wave Therapy: A Focus on Fascia Nociceptors. *Life (Basel)*. 2022; 12(5):743.
- Sansone V, D' Agostino MC, Bonora C, et al. Early angiogenic response to shock waves in a three-dimensional model of human microvascular endothelial cell culture (HMEC-1). *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012; 26(1):29-37.
- Holfeld J, Tepeköylü C, Blunder S, et al. Low energy shock wave therapy induces angiogenesis in acute hind-limb ischemia via VEGF receptor 2 phosphorylation. *PLoS One*. 2014; 9(8):e103982.
- Rohringer S, Holnthoner W, Hackl M, et al. Molecular and cellular effects of in vitro shockwave treatment on lymphatic endothelial cells. *PLoS One*. 2014; 9(12):e114806.
- Kubo M, Li TS, Kamota T, et al. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates secondary lymphedema by promoting lymphangiogenesis. *J Vasc Surg*. 2010; 52(2):429-34.
- Wang CJ, Wang FS, Yang KD, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res*. 2003; 21(6):984-9.
- Wang CJ, Huang CC, Yip HK, Yang YJ. Dosage effects of extracorporeal shockwave therapy in early hip necrosis. *Int J Surg*. 2016; 35:179-186.
- Ma HZ, Zeng BF, Li XL. Upregulation of VEGF in subchondral bone of necrotic femoral heads in rabbits with use of extracorporeal shock waves. *Calcif Tissue Int*. 2007; 81(2):124-31.
- Cheng JH, Wang CJ. Biological mechanism of shockwave in bone. *Int J Surg*. 2015; 24(Pt B):143-6.
- Schaden W, Mittermayr R, Haffner N, et al. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT)—First choice treatment of fracture non-unions? *Int J Surg*. 2015; 24(Pt B):179-83.
- Mittermayr R, Haffner N, Feichtinger X, Schaden W. The role of shockwaves in the enhancement of bone repair - from basic principles to clinical application. *Injury*. 2021; 52 Suppl 2:S84-S90.
- Tamma R, dell'Endice S, Notarnicola A, et al. Extracorporeal shock waves stimulate osteoblast activities. *Ultrasound Med Biol*. 2009; 35(12):2093-100.
- Moretti B, Notarnicola A, Garofalo R, et al. Shock waves in the treatment of stress fractures. *Ultrasound Med Biol*. 2009; 35(6):1042-9.
- d'Agostino C, Romeo P, Lavanga V, et al. Effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in bone marrow edema syndrome of the hip. *Rheumatol Int*. 2014; 34(11):1513-8.
- Wang CJ, Wang FS, Huang CC, et al. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87(11):2380-7.
- Leal C, D'Agostino C, Gomez Garcia S, Fernandez A. Current concepts of shockwave therapy in stress fractures. *Int J Surg*. 2015; 24(Pt B):195-200.
- An S, Li J, Xie W, et al. Extracorporeal

- shockwave treatment in knee osteoarthritis: therapeutic effects and possible mechanism. *Biosci Rep.* 2020; 40(11):BSR20200926.
35. D Agostino MC, Frairia R, Romeo P, et al. Extracorporeal shockwaves as regenerative therapy in orthopedic traumatology: a narrative review from basic research to clinical practice. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016; 30(2):323-32.
 36. de Girolamo L, Stanco D, Galliera E, et al. Soft-focused extracorporeal shock waves increase the expression of tendon-specific markers and the release of anti-inflammatory cytokines in an adherent culture model of primary human tendon cells. *Ultrasound Med Biol.* 2014; 40(6):1204-15.
 37. Vetrano M, d'Alessandro F, Torrisi MR, et al. Extracorporeal shock wave therapy promotes cell proliferation and collagen synthesis of primary cultured human tenocytes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19(12):2159-68.
 38. Waugh CM, Morrissey D, Jones E, et al. In vivo biological response to extracorporeal shockwave therapy in human tendinopathy. *Eur Cell Mater.* 2015; 29:268-80; discussion 280.
 39. Leone L, Raffa S, Vetrano M, et al. Extracorporeal Shock Wave Treatment (ESWT) enhances the in vitro-induced differentiation of human tendon-derived stem/progenitor cells (hTSPCs). *Oncotarget.* 2016; 7(6):6410-23.
 40. Ioppolo F, Tattoli M, Di Sante L, et al. Clinical improvement and resorption of calcifications in calcific tendinitis of the shoulder after shock wave therapy at 6 months' follow-up: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94(9):1699-706.
 41. Bannuru RR, Flavin NE, Vaysbrot E, et al. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014; 160(8):542-9.
 42. Lohse-Busch H, Kraemer M, Reime U. Pilotuntersuchung zur Wirkung von niederenergetischen, extrakorporalen Stosswellen auf Muskelfunktionsstörungen bei spastischen Bewegungsstörungen von Kindern [A pilot investigation into the effects of extracorporeal shock waves on muscular dysfunction in children with spastic movement disorders]. *Schmerz.* 1997; 11(2):108-12.
 43. Pirri C, Fede C, Petrelli L, et al. Immediate Effects of Extracorporeal Shock Wave Therapy in Fascial Fibroblasts: An In Vitro Study. *Biomedicines.* 2022; 10(7):1732.
 44. Buselli P, Coco V, Notarnicola A, et al. Shock waves in the treatment of post-traumatic myositis ossificans. *Ultrasound Med Biol.* 2010; 36(3):397-409.
 45. Zissler A, Steinbacher P, Zimmermann R, et al. Extracorporeal Shock Wave Therapy Accelerates Regeneration After Acute Skeletal Muscle Injury. *Am J Sports Med.* 2017; 45(3):676-684.
 46. www.sitod.it
 47. www.shockwavetherapy.org
 48. Lohrer H, Nauck T, Dorn-Lange NV, et al. Comparison of radial versus focused extracorporeal shock waves in plantar fasciitis using functional measures. *Foot Ankle Int.* 2010; 31(1):1-9.
 49. Abo Al-Khair MA, El Khouly RM, Khodair SA, et al. Focused, radial and combined shock wave therapy in treatment of calcific shoulder tendinopathy. *Phys Sportsmed.* 2021; 49(4):480-487.
 50. Robinson DM, Tan CO, Tenforde AS. Functional Gains Using Radial and Combined Shockwave Therapy in the Management of Achilles Tendinopathy. *J Foot Ankle Surg.* 2022; 61(1):99-103.
 51. Schroeder AN, Tenforde AS, Jelsing EJ. Extracorporeal Shockwave Therapy in the Management of Sports Medicine Injuries. *Curr Sports Med Rep.* 2021; 20(6):298-305.
 52. Notarnicola A, Pesce V, Vicenti G, et al. SWAAT study: extracorporeal shock wave therapy and arginine supplementation and other nutraceuticals for insertional Achilles tendinopathy. *Adv Ther.* 2012; 29(9):799-814.
 53. Vitali M, Naim Rodriguez N, Pironti P, et al. ESWT and nutraceutical supplementation (Tendisulfur Forte) vs ESWT-only in the treatment of lateral epicondylitis, Achilles tendinopathy, and rotator cuff tendinopathy: a comparative study. *J Drug Assess.* 2019; 8(1):77-86.
 54. Graber M, Nägele F, Hirsch J, et al. Cardiac Shockwave Therapy - A Novel Therapy for Ischemic Cardiomyopathy? *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:875965.
 55. Leister I, Mittermayr R, Mattiassich G, et al. The effect of extracorporeal shock wave therapy in acute traumatic spinal cord injury on motor and sensory function within 6 months post-injury: a study protocol for a two-arm three-stage adaptive, prospective, multi-center, randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial. *Trials.* 2022; 23(1):245.