



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

EFFICACIA DELL' ELETTROSTIMOLAZIONE NELLA RIABILITAZIONE DELLE LESIONI DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE: REVISIONE DELLA LETTERATURA

Candidato:

Dott.ssa Gabriella Mancini, PT

Relatore:

Dott.Davide B.Albertoni, PT, OMPT, PgDip

SOMMARIO

ABSTRACT	pag. 1
1. INTRODUZIONE	pag. 4
1.1. Definizione e funzionamento della NMES.....	pag. 4
1.2. Parametri alla base della NMES	pag. 7
2. MATERIALI E METODI	pag. 8
2.1 Protocollo e registrazione	pag. 8
2.2 Ricerca	pag. 8
2.3 Criteri di inclusione	pag. 9
2.4 Estrazione dei dati e analisi	pag. 9
3. RISULTATI	pag. 10
3.1 Selezione degli articoli	pag. 10
3.2 Caratteristiche degli studi	pag. 11
3.2.1 Partecipanti	pag. 12
3.2.2 Tipologie di intervento	pag. 15
3.3 Misure di outcome e follow-up	pag. 15
3.4 Risk of bias	pag. 19
3.4.1 Qualità degli studi	pag. 20
4. DISCUSSIONE	pag. 23
4.1 Programmi di trattamento e risultati degli studi	pag. 23
4.2 Limiti dello studio	pag. 45
5. CONCLUSIONI	pag. 45
6. BIBLIOGRAFIA	pag. 48

ABSTRACT

Background

La riduzione del carico e la limitazione del movimento sull'articolazione del ginocchio, in seguito a trattamento chirurgico di ricostruzione del Legamento Crociato Anteriore (LCA), o lesioni croniche di esso, si traducono in una rilevante condizione di atrofia e debolezza muscolare, in particolar modo a carico del Quadricipite femorale e del Tricipite della Sura.

L'atrofia e la perdita di forza del Quadricipite spesso superano rispettivamente il 20% e il 30% nei primi 3 mesi post-chirurgia, deficit che tendono a persistere anche per anni, nonostante tutti gli sforzi impiegati in una riabilitazione di tipo intensivo. Si assiste, infatti, ad una significativa diminuzione della circonferenza della coscia e del polpaccio a 3 settimane dall'intervento [19], per cui si arriva alla necessità di focalizzarsi su protocolli di riabilitazione che includano la preservazione della funzionalità e della capacità di produzione di forza di questi gruppi muscolari e l'educazione per massimizzarne il recupero.

Risulta fondamentale, dunque, l'inizio di un trattamento precoce al fine di prevenire il più possibile l'atrofia e supportare il mantenimento della forza muscolare.

Una scelta convenzionale, spesso utilizzata per cercare di ovviare a tale problema, è la stimolazione elettrica muscolare (Electrical Muscular Stimulation, EMS), una metodica non invasiva e molto facile da utilizzare, che prevede la stimolazione elettrica della muscolatura scheletrica, attraverso degli elettrodi percutanei che tendono ad indurre depolarizzazione dei nervi motori sottostanti.

Se è vero che gli effetti di essa, dimostrati da alcuni dei tanti studi condotti negli anni, hanno rivelato potenziali utili vantaggi – clinici e fisiologici – è altresì vero che tante altre ricerche, al contrario, sembrano aver riportato un'assenza di benefici diretti legati al suo utilizzo.

Obiettivi

Questo lavoro di revisione della letteratura ha lo scopo di valutare l'efficacia dell'elettrostimolazione nel percorso riabilitativo delle lesioni del legamento crociato anteriore, con o senza ricostruzione, e determinare le modalità con cui essa dovrebbe essere effettuata per riuscire ad apportare dei reali benefici.

Materiali e metodi

Gli studi sono stati individuati con una ricerca bibliografica degli articoli pubblicati in lingua inglese nelle banche dati elettroniche MEDLINE (via PubMed), PEDro e Cochrane Library, condotta nel periodo compreso tra giugno 2020 e maggio 2021.

L'identificazione degli articoli alla base della revisione narrativa è stata effettuata con lo scopo di rendere riproducibile la ricerca e di ottenere il maggior numero di informazioni possibili, in modo da riuscire a trarre delle valide ed utili conclusioni, tali da poter essere trasferite nel nostro ambito clinico. Sono stati inclusi tutti gli studi clinici rilevanti fino ad oggi (non sono stati posti limiti temporali nella ricerca ed il primo articolo pubblicato risale al 1979), per analizzare nel modo più completo possibile tutta la letteratura pubblicata sulla utilità di tale metodica in un programma riabilitativo successivo a lesione del LCA.

Criteri di eleggibilità degli studi

Sono stati esclusi gli studi condotti sugli animali, quelli riguardanti l'età pediatrica, quelli riguardanti altri ambiti clinici, i protocolli di studi ancora non conclusi/pubblicati e gli studi per i quali non è stato possibile reperire il relativo articolo.

Tipologia di pazienti

Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti con lesione LCA (isolata e con lesioni associate), di età compresa tra i 13 ed i 55 anni, indipendentemente dal sesso, dal tipo o dal livello di attività sportiva o lavorativa svolta, dalla tipologia di approccio terapeutico utilizzato (trattamento conservativo o trattamento chirurgico), così come dalla tipologia del graft impiegato in sede operatoria.

Risultati

I trial clinici sull'efficacia dell'impiego dell'elettrostimolazione hanno evidenziato risultati contrastanti e molto eterogenei negli studi condotti da vari autori negli ultimi quarant'anni. E questo è da additare soprattutto alla elevata complessità e numerosità delle variabili prese in esame per cercare di dimostrare la validità di tale metodica.

Sono stati identificati 38 articoli rispondenti ai criteri di inclusione, i cui risultati sono stati suddivisi in base alle tipologie di trattamento proposte ed analizzati considerando diverse misure di outcome: forza muscolare (sia isometrica che isocinetica) dei flessori e degli estensori del ginocchio, variabili legate al cammino, simmetria, circonferenza e

volume degli arti, ROM, dolore, funzionalità (con questionari auto-compilati dai pazienti), attività enzimatica muscolare, edema e lassità. Negli studi più recenti sono state, inoltre, prese in considerazione anche variabili come la grandezza delle singole fibre muscolari, così come la loro capacità contrattile e funzioni come l'inibizione e la facilitazione a livello corticale insieme all'attivazione volontaria della muscolatura del ginocchio. Diverse tipologie di intervento sono state rilevate nei vari studi e per procedere con l'analisi dei risultati si è deciso di effettuare una divisione in gruppi per poter meglio avanzare la valutazione, sulla base dei confronti effettuati.

Conclusioni

Le lesioni del LCA non hanno tutte le stesse caratteristiche cliniche per cui possono prevedere diverse condizioni che spesso risultano, come riportato anche dagli stessi pazienti, altamente invalidanti. In letteratura non vi è ancora un consenso univoco in merito alle variabili più affidabili da considerare per la valutazione degli effetti che possono derivare dal ricorso ad una metodica come quella dell'elettrostimolazione muscolare. Diversi autori hanno riscontrato dei miglioramenti nei gruppi di pazienti ai quali (oltre a svolgere un normale programma riabilitativo post-lesione del LCA) era stato assegnato un programma di elettrostimolazione da svolgere nel setting clinico oppure al proprio domicilio. La gestione conservativa e post-chirurgica delle lesioni del LCA - associata al trattamento con elettrostimolazione - sembrerebbe quindi essere efficace, sia per quanto riguarda i parametri clinici (forza, attivazione volontaria, volume muscolare, dolore, gonfiore etc.), sia per gli outcome funzionali (disabilità percepita, parametri legati alla cinematica del cammino). È opportuno, però, prestare cautela nell'interpretare i risultati degli studi inclusi, poiché dotati di elevato rischio di *bias* e, a volte, anche scarso rigore metodologico.

Sono inoltre presenti anche altri studi che non hanno evidenziato l'utilità di tale approccio, per molteplici motivi.

Per tali motivi sono necessari ulteriori studi che forniscano evidenze di qualità maggiore e che prevedano anche una numerosità campionaria maggiore per identificare in maniera più appropriata l'efficacia di tale approcci e la specificità sui singoli outcome.

1. INTRODUZIONE

L'uso della stimolazione elettrica per prevenire l'atrofia e la debolezza muscolare, come conseguenza del ridotto uso del ginocchio, a seguito dell'intervento chirurgico di ricostruzione del LCA oppure come trattamento aggiuntivo all'approccio conservativo è stato ampiamente studiato negli ultimi quarant'anni.

Il termine che attualmente viene più utilizzato, anche in letteratura, è l'acronimo NMES che sta per elettrostimolazione neuromuscolare (NeuroMuscular Electrical Stimulation). Anche nota come stimolazione elettrica (ES, acronimo di Electrical Stimulation), essa è considerata come il processo mediante il quale vengono impiegati impulsi elettrici che consentono di contrarre e rilassare i muscoli, grazie alla stimolazione percutanea dei nervi periferici.

Si tratta di una tecnica impiegata da molti anni a scopo clinico-riabilitativo, con crescente interesse per la sua applicazione non solo in ambito ortopedico.

Inizialmente sperimentata ed utilizzata come terapia riabilitativa in ortopedia per il recupero del trofismo muscolare e per la prevenzione del processo degenerativo seguente un'immobilizzazione prolungata nel post-chirurgico, solo successivamente la sua applicazione è stata trasferita anche in ambito sportivo. Sono molti, infatti, gli atleti che - soprattutto a livello agonistico - si avvalgono costantemente del suo utilizzo e vanno ad inserire questa pratica in aggiunta alle proprie quotidiane sedute di allenamento per l'incremento della forza muscolare. [30]

1.1 DEFINIZIONE E FUNZIONAMENTO DELLA NMES

Frequentemente vengono utilizzati in maniera impropria alcuni termini riguardanti il campo dell'elettrostimolazione. È quindi opportuno fare chiarezza alla luce anche dei vari dibattiti che è possibile riscontrare in letteratura, relativamente all'improprio e confuso utilizzo di essi anche nella nostra pratica clinica, prima di addentrarci nel mondo della NMES. [5]

A tale proposito è utile citare una corposa revisione sistematica del 2017 [5], in cui un'intera sezione viene dedicata all'approfondimento dei vari termini e definizioni che ruotano intorno all'argomento elettrostimolazione.

E' quindi necessario fare, prima di tutto, una distinzione tra le varie metodiche come TENS, FES e NMES, perché citate negli studi inclusi da questa tesi.

TENS

La Stimolazione Elettrica Nervosa Transcutanea (TENS - Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) prevede l'applicazione di corrente utilizzando elettrodi di superficie che permettono l'attivazione dei nervi periferici tipicamente a scopo antalgico, con l'intento di modulare la percezione del dolore. Per essa è prevista l'erogazione di corrente con una varietà di forme d'onda e differenti frequenze di impulso; abitualmente, l'approccio produce stimolazione sensoriale, con o senza piccole contrazioni muscolari e non è prevista la tetania.

Si tratta di lievi impulsi elettrici, che attivano fibre nervose a bassa soglia e riducono la percezione del dolore. L'effetto antalgico di essa è, quindi, da attribuire all'inibizione delle afferenze nervose coinvolte nella trasmissione nocicettiva (teoria del controllo a cancello o del gate control).

La corrente viene erogata per periodi di circa 30 minuti o anche per diverse ore consecutive.

Basse frequenze di corrente elettrica (onde bifasiche, perché un'onda positiva viene generalmente seguita da una negativa) sono utilizzate per stimolare l'organismo a rilasciare neuropeptidi ed altri mediatori chimici (come encefaline, endorfine, oppiacei, sostanza P ecc.), che influenzano il modo in cui lo stimolo doloroso viene percepito e trasmesso. La frequenza, l'intensità ed il sito di applicazione del trattamento dipendono dalla condizione specifica e dagli obiettivi terapeutici, e rappresentano i parametri fondamentali da considerare per ottenere effetti ottimali durante e dopo la stimolazione elettrica. [5]

Generalmente vengono erogate correnti pulsate bifasiche asimmetriche con:

- ampiezza dell'impulso (1-60 mA),
- frequenza dell'impulso (1-200 impulsi al secondo, Hz),
- durata dell'impulso (50 μ s - 200 μ s) e
- patterns di impulso continui ed intermittenti (burst).

Ampiezza, frequenza e durata sono generalmente modulate e regolabili. [9]

FES

Definita come Stimolazione Elettrica Funzionale (FES - Functional Electrical Stimulation), questa metodica viene utilizzata principalmente in ambito neurologico. I sistemi FES sono comunemente progettati per gli arti, con l'intento di promuovere dei movimenti funzionali nelle attività della vita quotidiana, comprendendo anche il cammino, per andare a vicariare delle funzioni che sono andate perse, come accade per

esempio nei muscoli paralizzati negli individui che hanno subito lesioni del midollo spinale, o pazienti nel post-stroke.

Essa di solito richiede il ricorso a microcircuiti sofisticati, canali multipli e meccanismi di attivazione particolari che vanno a sostituire quelli normalmente inviati ai muscoli, per cui potrebbe essere necessario applicarla per lunghi periodi per riuscire ad ottenere dei buoni risultati. Ciò si ottiene attivando i muscoli scheletrici con treni di stimolazione con una frequenza di solito costante.

Il range di frequenza è compreso tra 10 e 60 Hz, il range di durata dell'impulso va dai 200 ai 1000 μ s. [5]

NMES

La Stimolazione Elettrica Neuromuscolare sfrutta la proprietà eccito-motoria di alcuni tipi di correnti quando attraversano un muscolo, fenomeno che venne osservato già nel 1790 da Galvani. Applicando un impulso elettrico alla placca motrice del muscolo interessato si ottiene la contrazione di un muscolo o di un gruppo muscolare; la contrazione avviene, dunque, con un meccanismo indipendente dalla volontà che normalmente, invece, avverrebbe solo in seguito ad un impulso a partenza dal SNC, con passaggio attraverso il midollo spinale e la fibra motrice, prima di ottenere la contrazione muscolare.

La conduzione di un potenziale d'azione e la trasmissione sinaptica chimica creata dalla stimolazione elettrica coinvolge gli stessi processi di neuro-secrezione e chemo-recezione di una naturale eccitazione che normalmente si verificano in ambito neuromuscolare.

In questo caso, per far nascere una contrazione muscolare è sufficiente applicare una rapida variazione di corrente, per riuscire ad ottenere una "depolarizzazione di membrana" sia nel nervo sia nel muscolo da esso innervato.

Tuttavia, questa modalità si differenzia rispetto alle attività fisiologiche del muscolo in ordine di reclutamento delle fibre muscolari, di sincronia delle unità motorie, e di intensità degli stimoli necessari per produrre queste modifiche.

La NMES cerca di imitare l'impulso derivante dal cervello attraverso degli elettrodi posizionati sulla superficie cutanea della persona, in corrispondenza del muscolo che si intende stimolare. Tutto ciò, al fine di ottenere gli stessi benefici dell'esercizio fisico tradizionale.

Grazie a degli elettrodi, di solito auto-adesivi, gli impulsi generati danno come risultato delle fasi di contrazione alternate a fasi di rilassamento del muscolo stesso, esattamente come accade durante la normale attività fisiologica, ma con il vantaggio di evitare il generale senso di fatica.

Il corretto posizionamento degli elettrodi è molto importante se si vuole ottenere dal trattamento la massima efficacia possibile. [9]

1.2 PARAMETRI ALLA BASE DELLA NMES

I parametri che di seguito analizzeremo sono fondamentali nel processo di analisi dei vari articoli che mostrano differenti risultati anche in base alle caratteristiche di tali parametri:

- **Frequenza dello stimolo:** intesa come numero di impulsi erogati in un secondo. Viene espressa di solito in Hertz (Hz, in inglese anche Pulse Rate).
- **Fase e durata dell'impulso:** intesa come durata di ciascun impulso, dal momento in cui la corrente lascia la linea dello zero isoelettrico fino al ritorno alla baseline. Di solito è espressa in microsecondi (μ s).
- **Ampiezza:** espressa di solito in Millivolts (mV) o Milliampere (mA). Viene intesa come l'ampiezza del picco, la massima deviazione rispetto allo zero. Rappresenta il fattore limitante rispetto a quanta forza può essere prodotta dal dispositivo NMES.
- **ON time:** rappresenta nei protocolli NMES la durata in cui il muscolo sarà attivo (Work Cycle).
- **OFF time:** rappresenta il lasso di tempo in cui la corrente non viene erogata, per esempio quello compreso tra due contrazioni (Rest Cycle).
- **On:off ratio:** rappresenta il rapporto tra la fase ON e quella OFF. Alti valori di questa proporzione si traducono in un maggiore periodo di riposo tra una contrazione e l'altra che risultano, poi, in una minore fatica muscolare.
- **Ramp-up time (tempo di salita):** il tempo necessario per raggiungere la massima ampiezza in un ciclo ON (di solito 1-2 secondi). Di solito considerato come facente parte del tempo ON.
- **Ramp-down time (tempo di discesa):** il tempo necessario per ritornare ad un valore di zero intensità alla fine di un ciclo ON (di solito 1-2 secondi). Di solito considerato come facente parte del tempo OFF. [5]

Relativamente alle apparecchiature di stimolazione esiste un'ampia varietà di dispositivi in grado di indurre stimolazione elettrica neuromuscolare, quelli utilizzabili nel setting clinico (alimentati con cavo e che di solito sono più potenti ed in grado di erogare più forme d'onda) e quelli portatili, a batteria, da poter utilizzare anche in ambito domestico. In genere, dispositivi con elevata potenza di uscita (>80 mA) sono necessari quando si utilizzano elettrodi grandi (ad es. 10-13 cm), per la stimolazione di più muscoli o grandi

gruppi muscolari. Le contrazioni muscolari tetaniche sono difficili da ottenere quando si utilizzano dispositivi con potenza di uscita bassa.

Anche gli elettrodi possono essere di vari tipi. Quelli utilizzati negli studi sono principalmente auto-adesivi in quanto di facile applicazione. Ma esistono anche quelli in silicone, quelli in gel e quelli fatti di spugna. [5]

2. MATERIALI E METODI

Per il reporting della revisione sistematica si sono seguite le linee guida proposte nella versione italiana del PRISMA Statement (Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-analyses), la cui elaborazione è terminata nel Giugno 2021.

2.1 PROTOCOLLO E REGISTRAZIONE

Per la stesura della seguente revisione non è stato registrato nessun protocollo.

2.2 RICERCA

Fonti di informazione

Gli studi sono stati individuati con una ricerca bibliografica degli articoli pubblicati in lingua inglese nelle banche dati elettroniche:

- MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) via PubMed;
- PEDro (Physiotherapy Evidence Database);
- COCHRANE LIBRARY

Inoltre, sono state analizzate le bibliografie degli articoli inclusi dopo la prima fase di selezione per reperire trial non identificati con le stringhe di ricerca utilizzate nei vari database.

Strategia di ricerca

Gli studi sono stati individuati con una ricerca bibliografica degli articoli pubblicati in lingua inglese nelle banche dati elettroniche menzionate, condotta nel periodo compreso tra giugno 2020 e maggio 2021.

Per il database MEDLINE è stata utilizzata la seguente stringa di ricerca ad elevata sensibilità:

((ACL) or (Anterior Cruciate Ligament)) and (Electric).*

Per quelli Cochrane e PEDro: *ACL and Electric**.

2.3 CRITERI DI INCLUSIONE

Tipologia di studi e criteri di eleggibilità

È stato incluso qualsiasi studio condotto su queste tipologie di pazienti, includendo revisioni sistematiche, trial clinici controllati randomizzati (in doppio e singolo cieco).

Sono stati esclusi gli studi condotti sugli animali, quelli riguardanti l'età pediatrica, quelli riguardanti altri ambiti clinici, i protocolli di studi ancora non conclusi/pubblicati e gli studi per i quali non è stato possibile reperire il relativo articolo.

Sono stati inclusi, invece, tutti gli studi svolti su esseri umani e che presentassero nel titolo o nell'abstract parole come: "ACL", "Anterior Cruciate Ligament", "Electric Stimulation" "Electrical Stimulation", "NMES", "Neuromuscular Electrical Stimulation", "Neuromuscular Stimulation", "Muscular Stimulation", "TENS", "Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation", "EMS", "Electrical Muscular Stimulation".

Tipologia di partecipanti

Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti con lesione LCA (isolata e con lesioni associate), indipendentemente dal sesso, dal tipo o dal livello di attività sportiva o lavorativa svolta, dalla tipologia di approccio terapeutico utilizzato (trattamento conservativo o trattamento chirurgico), così come dalla tipologia del graft impiegato in sede operatoria.

Tipologia di interventi

Alcuni studi prevedevano il confronto della stessa elettrostimolazione, ma con parametri e modalità differenti (frequenze diverse), altri confrontavano suddetta metodica con il placebo o con l'esercizio (di tipo eccentrico, isometrico, o effettuato in catena cinetica chiusa), altri ancora prevedevano il confronto con altre tipologie di stimolazione (TENS, FES).

2.4 ESTRAZIONE DEI DATI E ANALISI

Selezione degli studi

A partire dai 297 risultati iniziali (Pubmed: 236; PEDro: 16; Cochrane: 45), è stato effettuato uno screening manuale degli articoli potenzialmente eleggibili, eliminando prima di tutto i doppi, visionando il titolo e l'abstract, e procedendo, poi, con la lettura

del full text durante il secondo processo di selezione. Sono stati esclusi, dunque, gli articoli che non rispondevano ai criteri di inclusione.

In questo modo sono stati selezionati in maniera specifica quelli relativi alla lesione del LCA, dando priorità ai trial clinici ed ai lavori di revisione. Non sono stati posti limiti temporali relativamente alla pubblicazione degli studi. È stata analizzata, inoltre, la bibliografia di quelli inclusi per aumentare la possibilità di identificarne altri.

Procedimento di analisi

Dopo aver escluso gli articoli che non rispettavano i criteri di eleggibilità si è proseguito con l'analisi dei full text dei restanti per identificare altri studi da includere nell'analisi. I dati sono stati poi inseriti in tabelle, con lo scopo di ottenere una sintesi dei risultati quanto più chiara possibile, di tipo qualitativo.

Sintesi dei dati

Una volta definiti gli studi inclusi nella revisione, si è proceduto con l'estrazione dei dati principali: autore e anno di pubblicazione, partecipanti, tipologia di intervento e durata, misure di outcome, follow-up; dati che sono stati utilizzati per la realizzazione di apposite tabelle sinottiche, consultabili nel capitolo dedicato alla discussione.

Valutazione del rischio di bias

Il rischio di *bias* e la qualità metodologica degli studi inclusi sono stati valutati utilizzando la PEDro Scale, redatta dalla PEDro Partnership. I risultati della valutazione del risk of *bias* saranno analizzati e presi in considerazione in maniera critica nella sintesi qualitativa dei risultati.

3. RISULTATI

3.1 SELEZIONE DEGLI ARTICOLI

La ricerca nei vari database, condotta da giugno 2020 a maggio 2021, ha portato all'individuazione di 297 articoli [MEDLINE (n = 236); PEDro (n = 16); COCHRANE LIBRARY (n = 45)]. Da questi sono stati eliminati i 29 duplicati comuni alle diverse ricerche e nella fase successiva, lo screening per titoli e abstract ha portato a scartarne altri 201, giungendo così a 67 articoli eleggibili per lo studio.

È stata condotta un'ulteriore scrematura, eliminando altri 29 articoli, in quanto non conformi ai criteri di inclusione descritti nel capitolo precedente. Dopo la lettura dei relativi full-text si è giunti all'inclusione di 38 studi nell'analisi qualitativa (comprendendo nel gruppo 6 revisioni sistematiche). L'intero processo di selezione degli

studi è rappresentato graficamente nel flow diagram sottostante (Figura 1), la cui elaborazione è prevista nel PRISMA Statement.

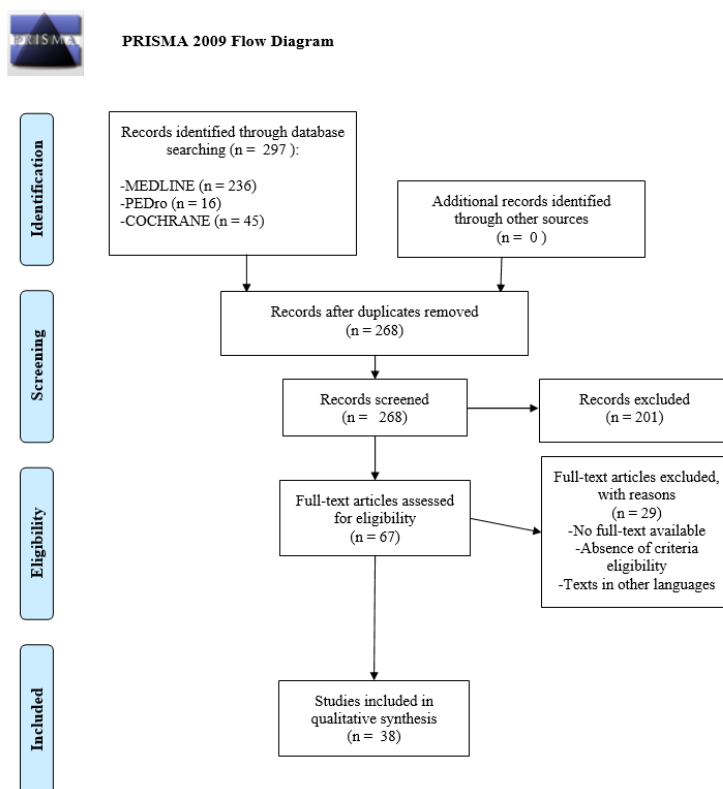


Figura 1. Flow diagram - rappresentazione grafica del processo di selezione degli studi.

3.2 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

Gli articoli inclusi nella revisione sono principalmente RCT (Randomized Controlled Trials). Dei 38 studi (32, se si escludono le revisioni della letteratura), 3 sono studi pilota [4] [25] [30], e 3 studi prospettici [18] [23] [34]. Solo in 9 di essi, tra i 26 sperimentali, era presente il cieco dei valutatori, mentre in tutti gli altri studi, i partecipanti, gli operatori ed i valutatori non sono risultati ciechi rispetto al trattamento.

È possibile affermare che gli studi sono molto eterogenei tra di loro, sia dal punto di vista delle caratteristiche dei partecipanti, sia per la tipologia di intervento proposta (sia nel gruppo sperimentale che in quello di controllo), sia per la variabilità delle misure di outcome (compresi gli strumenti utilizzati per la valutazione di esse), ma anche per le tempistiche dei follow-up. Vi è, invece, maggiore omogeneità per quanto riguarda la numerosità campionaria: tutti gli studi includono sample size abbastanza ridotti, da un minimo di 8 partecipanti (4 sperimentali e 4 nel gruppo di controllo) [40] ad un massimo

di 110 partecipanti nello studio di Snyder-Mackler et al. [28], che hanno previsto quattro gruppi di trattamento da confrontare.

3.2.1 PARTECIPANTI

Sono stati inclusi negli studi tutti i soggetti con lesione LCA (isolata e con lesioni associate), di tutte le età indipendentemente dal sesso, dal tipo o dal livello di attività sportiva o lavorativa svolta, dalla tipologia di approccio terapeutico utilizzato (trattamento conservativo o trattamento chirurgico), così come dalla tipologia del graft impiegato in sede operatoria.

In quasi tutti gli studi ritroviamo prevalentemente pazienti di età compresa tra i 15 ed i 40 anni. L'età minima rilevata (13 anni) la ritroviamo solo in quello di Hasegawa del 2011 [19], e quella massima (55 anni) in quello di Feil pubblicato lo stesso anno [18].

L'unico studio in cui vengono analizzati solo pazienti di età inferiore ai 18 anni è quello di Jarit del 2003 [23].

Nella quasi totalità degli studi non si evidenziano differenze di genere, mentre solo in cinque studi si analizza l'effetto dell'ES solo su soggetti maschi dopo lesione del LCA [6], [7], [13], [24], [39].

Tutti gli autori, per questa sperimentazione con elettrostimolazione, includono pazienti che si sono sottoposti ad intervento chirurgico di ricostruzione ma Tang (2020) [2] e Hart (2012) [15] includono anche soggetti non operati che hanno fatto ricorso al solo trattamento conservativo (lesioni croniche senza chirurgia).

Lo studio di Tang [2] insieme a quelli di Lepley del 2015 [11] [12], inoltre, sono gli unici a prevedere l'inserimento di soggetti sani, come gruppo di controllo.

Gli studi analizzati includono prevalentemente soggetti con una prima lesione di LCA (non recidiva), spesso accompagnata da altre lesioni (meniscali e legamentose), mentre in altri nove studi sono stati inclusi solo lesioni isolate del LCA [3], [17], [18], [22], [24], [25], [26], [27], [29].

Nel lavoro di di Paternostro del 1999 [26], tuttavia, (come viene poi esplicitato anche nei criteri di inclusione) sono ammessi anche quei pazienti con lesioni meniscali associate, a patto che queste ultime non necessitino di riparazione chirurgica.

Lo studio di Jarit [23] risulta essere l'unico, tra gli studi inclusi, ad analizzare l'effetto della stimolazione elettrica oltre che nei soggetti con lesione del LCA anche in coloro i quali si sono sottoposti solo ed esclusivamente ad intervento di meniscectomia o di condroplastica.

Tendenzialmente gli studi analizzano soggetti con lesione acuta, ad eccezione di quelli di Snyder [28], Wigerstad [36], Sisk [37] ed Eriksson [40] in cui rientrano anche quelli con lesione cronica di LCA che poi hanno deciso di sottoporsi a chirurgia.

Siamo a conoscenza, inoltre, dell'esistenza di numerosi approcci e di una moltitudine di tecniche a disposizione dei chirurghi per quanto riguarda la ricostruzione del LCA, e non in tutti gli studi viene riportata la tipologia e la zona di prelievo del graft utilizzato in sede operatoria. Quello maggiormente utilizzato risulta essere, però, quello autologo.

Le caratteristiche dei partecipanti ai vari studi (soggetti con lesione del LCA) sono descritti nella tabella sottostante (Tabella 1).

STUDY	AGE	GENDER	INCLUSION	TREATMENT	GRAFT
Toth (2020)	18-50	M and F	First time ACL rupture with or without meniscal injury	Surgical	Any type of graft or material
Tang (2020)	Mean 24.1 ± 3.55	M and F	ACL cronic deficiency	Surgical and 2 conservative	ST, patellar, artificial
Wright (2019)	16-54	M and F	Isolated ACL injury	Surgical	Autograft and allograft
Moran (2019)	18-40	NS	First time injury	Minimal invasive surgery	Patellar or ST+G
Forogh (2019)	18-45	M athletes	First time injury	Surgical	NS
Labanca (2018)	18-40	M	First time injury with or without meniscal injury	Surgical	Ipsilateral autologus bone-patellar tendon-bone
Lepley (2015)	Mean 21.4 ± 5.2	M and F	First time injury with or without meniscal damage	Surgical	Bone-patellar and ST+G autograft
Lepley (2015)	Mean 21.4 ± 5.2	M and F	First time injury with or without meniscal damage	Surgical	Bone-patellar and ST+G autograft
Taradaj (2013)	17-29	M soccer players	NS	Surgical	ST+G autograft
Takahashi (2012)	14-44	M and F	ACL injury with or without meniscal injury	Surgical	NS
Hart (2012)	Mean 31.6	M and F	Complete rupture	Surgical and 2 conservative	NS
Ediz (2011)	Mean 28.3 ± 9.9	M and F	ACL injury without meniscal damage	Surgical	NS
Feil (2011)	18-55	NS	First and isolated rupture	Surgical	ST+G autograft
Hasegawa (2011)	13-54	M and F	Acute ACL tear	Surgical	ST autograft
Fitzgerald (2003)	Mean 29.2 ± 10.1	M and F	ACL rupture without meniscal and other ligament injuries	Surgical	Patellar tendon and Hams autograft, allografts
Jarit (2003)	< 18	M and F	ACL recon, meniscectomy, chondroplasty	Surgical	NS
Rebai (2002)	22-35	Recreational sportsmen	Isolated ACL rupture	Surgical	Bone-tendon–bone patellar autograft
Ross (2000)	22-42	M and F	Isolated ACL injury	Surgical	Bone-tendon-bone graft
Paternostro (1999)	17-40	M and F	ACL injury, (even with meniscal injuries that not required surgical intervention)	Surgical	Synthetic augmented bone-tendon-bone autograft from ipsilateral patellar ligament
Lieber (1996)	15-44	M and F	Isolated injury	Surgical	NS
Snyder (1995)	15-43	M and F	Acute and Chronic ACL injuries	Surgical	Achilles-tendon allograft; patellar-ligament allograft; ST+G autograft and Patellar ligam graft
Snyder (1994)	15-43	M and F	Isolated injury	Surgical	Mixed grafts
Currier (1993)	15-39	M and F	NS	Surgical	Patellar tendon
Snyder (1991)	18-28	M and F	NS	Surgical	ST and Patellar grafts
Draper (1991)	15-44	M and F	ACL acute tear	Surgical	Patellar
Anderson (1989)	19-23	M and F	ACL and meniscal repair	Surgical	ST+G
Delitto (1988)	19-44	NS	NS	Surgical	NS
Wigerstad (1988)	21-45	M and F	Old ACL sport injury	Surgical	Patellar autograft
Sisk (1987)	23.4 ± 7.5	M and F	Acute and chronic ACL injuries	Surgical	ST tendon and ileo-tibial band
Arvidsson (1986)		M and F		Surgical	ACL- flap from the patellar tendon
Morrissey (1985)	17-31	Male volunteers	Mixed injuries	Surgical	NS
Eriksson (1979)	20-34	NS	ACL chronic and acute injuries (ACL, MM, MCL, PCL)	Surgical	Mixed grafts

Tabella 1. Rappresentazione grafica riassuntiva delle caratteristiche dei partecipanti nei gruppi sperimentali con ES.
 Abbreviazioni: F, Femmine; M, Maschi; NS, Non specificato/a. ST+G: graft con prelievo dal Semitendinoso e dal Gracile.

3.2.2 TIPOLOGIE DI INTERVENTO

Come già accennato in precedenza, alcuni studi inclusi in questa revisione hanno previsto il confronto della sola elettrostimolazione (NMES, ES) con parametri differenti (frequenze, ampiezze e durata diverse, alta o bassa intensità) [18] [24] [28] [29], altri ancora hanno confrontato tale metodica con altre tipologie di stimolazione (MENS, FES, TENS) [1] [4] [6] [15] [26] [30] [33] [34], o con l'esercizio (sia esso di tipo eccentrico, isometrico, o effettuato in catena cinetica chiusa) [3] [14] [25] [35] [37] [38] [39] [40], o ancora, con un programma di riabilitazione standard (in cui rientravano diverse tipologie di esercizio) [7] [11] [12] [13] [17] [19] [22] [27] [32] [36].

Solo in uno studio si è analizzato l'effetto delle correnti interferenziali [23], e in altri tre si è confrontato il gruppo sperimentale NMES con un gruppo di controllo di soggetti sani [11] [12] [2].

Nel capitolo dedicato alla discussione verranno analizzati, nello specifico, i risultati relativi ai vari studi in base a queste tipologie di intervento, dividendo gli studi in gruppi, in base ai confronti effettuati.

3.3 MISURE DI OUTCOME E FOLLOW-UP

Vengono prese in esame diverse tipologie di outcome tra cui parametri clinici, outcome funzionali ed outcome del tutto soggettivi.

Sono davvero molteplici, spesso espressi con terminologie diverse tra i vari studi e misurati anche con strumenti diversi. Vengono considerati, infatti, parametri come la forza muscolare (sia isometrica che isocinetica) dei flessori e degli estensori del ginocchio, variabili legate al cammino, simmetria, circonferenza e volume degli arti, ROM, dolore, funzionalità (con questionari auto-compilati dai pazienti – Patient Reported Outcome Measures – PROM), attività enzimatica muscolare, edema e lassità. Negli studi più recenti, inoltre, sono state prese in considerazione anche variabili come la grandezza delle singole fibre muscolari, così come la loro capacità contrattile e funzioni come l'inibizione e la facilitazione a livello corticale insieme all'attivazione volontaria della muscolatura del ginocchio.

Gli outcome più rappresentativi sono il volume (il più delle volte espresso come circonferenza o grandezza muscolare) e la forza muscolare.

Anche le tempistiche relativamente ai follow-up risultano essere altrettanto eterogenee in tutti gli studi. Le misurazioni effettuate oscillano in un range di tempo che va dai 30 minuti [2] (nell'immediato post-stimolazione) fino alle 78 settimane post-intervento [34].

I dati relativi alle varie misure di outcome e ai follow-up sono riassunti nella tabella 2 e i risultati verranno poi approfonditi nel capitolo della discussione in relazione alle differenti modalità di intervento.

	VOLUME	STRENGTH	ROM	PAIN	EDEMA	LAXITY	PROM	GAIT/Kinematics	OTHERS	FOLLOW-UP
Toth, 2020	- Whole muscle size @6months - Single muscle fiber size @3wk	Single muscle fiber contractility @3wk								
Tang, 2020		Quads VA							- Facilitation/inhibition functions and VA - Cortical facilitation/inhibition - MEP + SIC1 + ICF	@before and after 30min stimulation
Wright, 2019	Tight Circumference @5, 10, 15, 20 cm									@pre-OP and after 16 sessions
Moran, 2019		- Quads isometric peak strength ratio (MVIC) - Peak strength interlimb symmetry						- Single limb stance gait - Gait speed (10 MWT)		@2 wks pre-OP and 4 wks PO
Forogh, 2019			ROM (goniometer)	Pain (VAS)			Function (IKDC questionnaire)			@4 and 14 wks PO
Labanca (2018)	Tight circumference (mid tight) @ 15,30,60,180 dys PO	Knee ext and flex isometric muscle strength @60 and 180 days PO		Knee joint pain (during isometric strength evaluation)				- Symmetry of lower extremity loading @15,30,60,180 dys PO		
Lepley (2015)		- Quads Strength (% MVIC) - Quads Activation (% in CAR) - Superimposed burst techn.								@pre-OP, 12 wks PO, RTP
Lepley (2015)								Limb symmetry		@pre-OP, 12 wks PO, RTP
Taradaj (2013)	Muscle circumference	Quads Strength						Ease of motion		@ 1, 3 months
Takahashi (2012)	Muscle Mass (CSA with TC)	Quads Strength								@before start, 1, 2, 3 months
Hart (2012)		- Quads Strength - Quad Activation (CAR)								@ before and after 1 st session and 6 months
Ediz (2011)				Pain (VAS)	- Joint effusion (patella sign) - Swelling (mid-centre of patella) compared with non operated limb		IKDC (subjective assessment)			@1, 1, 14 days, 2, 3, 6 months
Feil (2011)		Isokinetic Strength of extensors (inj and no inj leg) 90 and 180°/sec					IKDC Lysholm Score Tegner Score		Proprioception (with functional tests)	@6, 12 weeks and 6 months
Hasegawa (2011)	Muscle thickness (calf, RF, VI, VL)	Quads Strength					Muscle function (Lysholm Scores) @pre-OP and 6m			@4, 12 weeks strength e thickness
Fitzgerald (2003)		Quad strength		Pain (NPRS)			Self-reported function (ADL scale)		Achievement Clinical Milestones	@0, 12, 16 weeks
Jarit (2003)	Knee circumference @ 1,3,6,9 weeks		ROM @1,3,6,9 weeks	Pain @24, 48, 72h, and 1-7 weeks (VAS)	Edema @24, 48, 72h, and 1-8 weeks					
Rebai (2002)	Muscle and fat volume	Quads + Hams isokinetic strength								@pre-OP, 12 weeks

	VOLUME	STRENGTH	ROM	PAIN	EDEMA	LAXITY	PROM	GAIT/Kinematics	OTHERS	FOLLOW-UP
Ross (2000)						Joint Laxity (KT1000, Arthrometer)		- Knee Flex (unilateral Squat) - Lateral Step Up test - Anterior Reach test		@0 and 6 weeks
Paternoistro (1999)		Quads and Hams strength isometric and isokinetic								@6, 12, 52 weeks
Lieber (1996)		Knee extensors torque								@6,8,12,24,52 weeks
Snyder (1995)		Quads strength (superimposition technique)						Kinematics (knee flexion during stance)		@4weeks
Snyder (1994)		Quads strength (MVIC) vs unininvolved quad								@4weeks
Currier (1993)	Tight circumference @pre-OP and 6 wk	Torque MVIC @pre-OP and 6 wk		Pain (VAS) every 3 sessions						
Snyder (1991)		Quads strength @4 wk				Joint laxity @pre-OP, intra-OP, 3, 6,12 months		Gait (motion Analysis), stance time, cadence, velocity		
Draper (1991)		- Isometric peak torque @6wk - Active knee extension @ 1,2,4,6 wks	ROM (goniometer) weekly							
Anderson (1989)	Tight volume: circumference measure @0,6,12,28,52,78 wks	Strength @28,52,78 wks				ACL laxity @78wks Varus/valgum stress test @78wks				
Delitto (1988)		- Isometric extensors and flexors torque - Bilateral maximal isom. measurements								@0, 3 wks
Wigerstad (1988)	Cross Sectional Area	Knee extensors strength: Cybex, MVIC, Isokinet							Oxidative/glycolitic enzymes activity	@pre-OP and 6 wks
Sisk (1987)		MVIC quads (dynam) @70-80°flex								@7,8,9 wks
Arvidsson (1986)	Degree of quad wasting (CT scan)								Oxidative/glycolitic enzymes activity	@pre-OP and 6 wks
Morrissey (1985)	Tight circumference	Quad strength (isometric torque output with dynam)		Pain (0-10) during Cyber						@pre-OP, 6, 9, 12 wks
Eriksson (1979)	Atrophy VL (biopsy)	Muscle power and function (MRC Scale 1-5)							SDH concentration	@pre-OP, 1, 5 wks

Tabella 2. Rappresentazione grafica riassuntiva degli outcome e delle tempistiche dei follow up per ciascuno studio.

Abbreviazioni: WK/WKS: settimana/settimane; DYS: days (giorni); QUADS: quadricipite; VA: voluntary activation (attivazione volontaria); MEP: motor-evoked potential (potenziali evocati motori); SICI: short-interval intracortical inhibition (inibizione intracorticale a breve intervallo); ICF: intracortical facilitation (facilitazione intracorticale); pre-OP: pre-operative (pre-operatorio); PO: post-operative (post-operatorio); IKDC; RF: retto femorale; VI: vasto intermedio; VL: vasto laterale; ROM: range of motion; MVIC: maximum voluntary isometric contraction (massima contrazione isometrica volontaria); CT: tomografia computerizzata; CAR: central activation ratio (rapport di attivazione centrale); MRC Scale: muscle power scale (scala per la forza muscolare); SDH: succinate dehydro-genase (enzima succinate-deidrogenasi); CSI: cross sectional area (area di sezione trasversale); RTP: return to play (ritorno al gioco).

3.4 RISK OF BIAS

Per quantificare la qualità metodologica degli studi clinici sono stati proposti in letteratura diversi metodi. Nella presente revisione è stata utilizzata la scala PEDro basata sulla lista Delphi, sviluppata da Verhagen e colleghi [41], che assegna il punteggio in base alla presenza o assenza di 10 criteri metodologici (Figura 1). La scala identifica rapidamente quali studi clinici randomizzati hanno una validità interna (Criteri 1-9), una validità esterna (Criterio 1) ed informazioni statistiche (Criteri 10 e 11) sufficienti per rendere i risultati interpretabili. Ad ogni criterio soddisfatto viene assegnato un punto; il criterio 1 non viene utilizzato per calcolare il punteggio finale, pertanto, il valore totale della scala può variare da 0 (Studio di pessima qualità) a 10 (Studio di massima qualità). Uno studio viene considerato di alta qualità metodologica se il punteggio PEDro è compreso tra 5/10 e 10/10. Nel caso in cui, a seguito della ricerca, uno studio è risultato valutato da personale qualificato (molti studi presenti nel database PEDro hanno già un punteggio assegnato dalla propria commissione di valutatori), si è provveduto all'assegnazione dello stesso punteggio precedentemente calcolato. Al contrario, per quegli studi mancanti di un punteggio assegnato da personale qualificato è stato calcolato in prima persona dall'operatore.

Scala di PEDro - Italiano

1. I criteri di eleggibilità sono stati specificati	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
2. I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi (negli studi crossover, è randomizzato l'ordine con cui i soggetti ricevono il trattamento)	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
5. Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
6. Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
7. Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
9. Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per "intenzione al trattamento"	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:
11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	dove:

Figura 2. Checklist PEDro.

3.4.1 QUALITÀ DEGLI STUDI

Gli articoli inclusi nella revisione sono principalmente RCT (Randomized Controlled Trials). Dei 38 studi (32, escludendo le revisioni della letteratura), 26 sono RCT, 3 sono studi pilota [4] [25] [30], e 3 studi prospettici [18] [23] [34].

Come si può evincere dalla checklist indicata nessuno soddisfa tutti i criteri richiesti e, in media, i punteggi raggiunti sono medio-bassi. I più alti sono stati ottenuti solo da quelli condotti da Feil [18] e Forogh [6].

In nessuno studio antecedente al 2002 vengono specificati i criteri di eleggibilità.

Nella maggior parte dei casi viene effettuata la randomizzazione, tranne negli studi di Tang [2], Lepley [11] [12], Currier [30] e Morrissey [39], mentre solo quelli di Forogh [6], Labanca [7], Taradaj [13], Ediz [17] e Snyder [28] prevedono l'allocazione cieca, e in nessun caso si è ricorso alla cecità dei partecipanti e degli operatori.

La cecità dei valutatori è stata rispettata solo in quelli eseguiti da Toth [1], Forogh [6], Feil [18], Hasegawa [19], Fitzgerald [22], Paternostro [26], Sneyder [28] [29] e Delitto [35].

L'analisi Intention-to-Treat è stata rispettata solo negli studi di Tang [2], Wright [3], Forogh [6], Lepley [11] [12], Takahashi [14], Feil [18], Fitzgerald [22], Lieber [27], Snyder [29] e Morrissey [39].

In ben 10, tra quelli analizzati in questa revisione, i risultati di almeno un outcome di ciascuno studio non sono stati ottenuti alla fine in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi. È opportuno, pertanto, prestare molta cautela nell'interpretazione dei risultati raggiunti in quanto condizionati da un elevato rischio di *bias* e, altresì, da scarso rigore metodologico, senza dimenticare anche l'elevata eterogeneità rilevata tra tutti gli studi analizzati. Vi è maggiore omogeneità relativamente alla numerosità campionaria: tutti gli studi includono sample size abbastanza ridotti, con un minimo di 8 partecipanti (4 sperimentali e 4 nel gruppo di controllo) [40]. Solo quello di Snyder-Mackler et al. [28] ne riporta 110, divisi in quattro differenti gruppi di intervento, numero, però, forse troppo elevato per raggiungere la significatività statistica (come suggerito dagli stessi autori nei loro lavori) e non riuscendo, quindi, a dimostrare l'efficacia di tale trattamento.

La maggior parte di essi non ha raggiunto un punteggio superiore a 5, relativamente all'analisi del rischio di bias fatta con la checklist PEDro.

Gli studi presentano, in modo intrinseco, delle imperfezioni circa i metodi utilizzati nella scelta e randomizzazione della popolazione, ma anche tutti gli strumenti utilizzati per le misurazioni relativamente ai vari outcome e rispetto alle tempistiche di follow-up.

A seguito dell'applicazione della PEDro Scale i risultati emersi dalla compilazione sono stati riportati nella tabella sottostante (Tabella 3).

	1. Criteri di eleggibilità specificati	2. Allocazione randomizzata	3. Allocazion e Cieca	4. Comparabilità iniziale dei gruppi	5. Cecità soggetti	6. Cecità terapisti	7. Cecità valutatori	8. Risultati di almeno un obiettivo dello studio stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi	9. Analisi per intenzione al trattamento	10. Comparazione statistica tra i gruppi (e/o intergruppo)	11. Misure di grandezza e variabilità (p-value, IC, DS, sample size)	TOT.
Toth, 2020	×	✓	×	✓	×	×	✓	×	×	✓	✓	5/10
Tang, 2020	✓	×	×	✓	×	×	×	✓	✓	✓	✓	5/10
Wright, 2019	✓	✓	×	✓	×	×	×	✓	✓	✓	✓	6/10
Moran, 2019	✓	✓	×	✓	×	×	×	×	×	✓	✓	4/10
Forogh, 2019	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	8/10
Labanca (2018)	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	✓	✓	4/10
Lepley (2015)	✓	×	×	✓	×	×	×	✓	✓	✓	✓	5/10
Lepley (2015)	✓	×	×	✓	×	×	×	✓	✓	✓	✓	5/10
Taradaj (2013)	✓	✓	✓	✓	×	×	×	✓	×	✓	✓	6/10
Takahashi (2012)	✓	✓	×	✓	×	×	×	✓	✓	✓	✓	6/10
Hart (2012)	✓	✓	×	✓	×	×	×	✓	×	✓	✓	5/10
Ediz (2011)	✓	✓	✓	✓	×	×	×	✓	×	✓	✓	6/10
Feil (2011)	✓	✓	×	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	7/10
Hasegawa (2011)	✓	✓	×	✓	×	×	✓	×	×	✓	✓	5/10
Fitzgerald (2003)	✓	✓	×	×	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	6/10
Jarit (2003)	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	1/10
Rebai (2002)	×	✓	×	×	×	×	×	✓	×	✓	✓	4/10
Ross (2000)	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	✓	✓	3/10
Paternostro (1999)	×	✓	×	✓	×	×	✓	×	×	✓	✓	5/10
Lieber (1996)	×	✓	×	✓	×	×	×	✓	✓	✓	✓	6/10
Snyder (1995)	×	✓	✓	×	×	×	✓	✓	×	✓	×	5/10
Snyder (1994)	×	✓	×	×	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	6/10
Currier (1993)	×	×	×	✓	×	×	×	×	×	✓	✓	3/10
Snyder (1991)	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	✓	✓	3/10
Draper (1991)	×	✓	×	×	×	×	×	✓	×	✓	✓	4/10
Anderson (1989)	×	✓	×	✓	×	×	×	✓	×	✓	×	4/10
Delitto (1988)	×	✓	×	×	×	×	✓	✓	×	✓	✓	5/10
Wigerstad (1988)	×	✓	×	×	×	×	×	✓	×	✓	✓	4/10
Sisk (1987)	×	✓	×	×	×	×	×	✓	×	✓	✓	4/10
Arvidsson (1986)	×	✓	×	×	×	×	×	✓	×	✓	✓	4/10
Morrissey (1985)	×	×	×	✓	×	×	×	✓	✓	✓	✓	5/10
Eriksson (1979)	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	✓	✓	3/10

Tabella 3. Risultati della valutazione qualitativa degli studi attraverso la PEDro scale. Criterio soddisfatto = ✓; criterio non soddisfatto = ×.

4. DISCUSSIONE

4.1 PROGRAMMI DI TRATTAMENTO E RISULTATI DEGLI STUDI

Confronto tra diverse modalità di NMES

Feil [18] e Snyder [28] [29] confermano l'efficacia di essa in soggetti che si sono sottoposti a chirurgia di LCA (il confronto viene fatto tra NMES ad alta frequenza, NMES a bassa frequenza e controllo che effettua solo esercizi (non è previsto un gruppo di controllo nello studio di Snyder del 1994 [29]); Feil riscontra un miglioramento nelle valutazioni fatte tra la sesta settimana post-intervento ed il sesto mese, Snyder a 4 settimane), in termini di guadagno di forza, grazie all'uso di una frequenza di stimolazione maggiore (50 Hz e 75 Hz); quella sfruttata da Rebai e colleghi [24], invece, è solo 20 Hz e con un campione piccolissimo di 10 soggetti, senza un gruppo di controllo – 5 per la NMES ad alta frequenza (80 Hz) con ON-OFF ratio di 15:75 s, e 5 per quella a bassa frequenza (20 Hz) con l'ON-OFF ratio di 15:10 s, ma stessa durata degli impulsi (300 μ s), con dispositivo portatile – ed è questo, forse, il motivo per cui in quest'ultimo caso [24] si è ottenuto un miglioramento solo nella riduzione dell'accumulo di grasso muscolare ma non per il parametro forza. A 12 settimane post-intervento permanevano, infatti, ancora atrofia e debolezza (gli stessi autori suggeriscono, quindi, che una elevata frequenza di stimolazione potrebbe provocare una risposta nocicettiva che potrebbe tradursi in una riduzione dell'uso dell'arto stimolato e in un maggior utilizzo del controlaterale sano), anche se la stimolazione era stata erogata per più tempo in confronto alle sole 4 settimane di trattamento previste negli studi di Snyder). Con sole 6 ore di NMES effettuate nell'arco di 4 settimane quest'ultimo, infatti, insieme ai suoi collaboratori [28] [29], è riuscito a dimostrare comunque l'efficacia di tale metodica che si è tradotta in un incremento della forza muscolare del quadricipite pari al 70% in più rispetto all'arto sano (confronto con la massima forza di contrazione isometrica volontaria del quadricipite femorale non coinvolto, misurata con dinamometro), anche utilizzando degli elettrodi non così grandi come quelli previsti nello studio di Feil (che tra l'altro aveva previsto anche la massima contrazione isometrica volontaria durante la NMES) [18]; in quelli di Snyder non è stata effettuata la contrazione volontaria durante l'erogazione della NMES.

Nello studio dell'anno precedente (1994) di Snyder [29] si era evidenziata una maggiore efficacia per la stimolazione effettuata con dispositivo collegato alla rete elettrica rispetto a quella effettuata con dispositivo portatile a batterie, anche se quest'ultimo erogava una intensità di corrente maggiore (83 mA) rispetto a quello utilizzato in clinica (55 mA). Questo è uno dei motivi per cui ci viene suggerito di interpretare tutti i risultati derivanti

da questi studi analizzati con molta cautela in quanto i parametri utilizzati per la stimolazione sono combinati in maniera diversa tra loro (intensità, frequenza, rapporto contrazione-rilassamento ecc). Anche se settati su una intensità maggiore, infatti, i dispositivi a batterie, rispetto a quelli collegati direttamente alla rete elettrica, sembra che non siano in grado di elicitarne una contrazione che raggiunge la soglia del 10 % della MVC (Massima contrazione volontaria - studiata come valore minimo per l'induzione di un incremento di forza effettivo) [29]. In questi due studi di Snyder [28] [29] nel gruppo ad alta intensità (75 Hz) l'ON:OFF era di 11:120 s, 400 μ s la durata) e nel gruppo a bassa intensità (55 Hz) l'ON:OFF di 15:50 s, e la durata di 300 μ s.

Anche Feil [18] ha confermato, inoltre, la significatività statistica riguardo l'efficacia della tecnica NMES per la forza muscolare ricorrendo a ben 60 ore spalmate su un arco di 12 settimane, e con il dispositivo KneeHab (esso prevedeva un ciclo di rilassamento più breve rispetto all'altro dispositivo Polystim, sebbene il rapporto tra contrazione e rilassamento fosse lo stesso (1: 2) per entrambi (KneeHab ON:OFF 5:10 sec, Polystim ON:OFF 10:20 sec) si sono ottenuti risultati decisamente migliori in termini di forza (> 30%), di performance funzionale e di tempo di recupero (i pazienti di questo gruppo, infatti, sono riusciti anche a tornare al lavoro ben 7 giorni prima rispetto al gruppo di controllo che faceva riabilitazione standard con esercizi). [18]

Gli altri autori di questo primo gruppo di studi presi in analisi hanno previsto il mantenimento del ginocchio in una posizione di flessione durante la stimolazione (Rebai, 75° [24], Snyder-Mackler 90° [28], Snyder-Mackler 90° [29]).

Ricordiamo, poi, che nei gruppi in cui è stata erogata per la stimolazione una corrente a bassa intensità i secondi di rilassamento sono stati minori rispetto a quelli previsti nel caso di una stimolazione ad alta intensità e con un rapporto diverso rispetto al periodo di contrazione (10 sec di rilassamento nella NMES 20 Hz e 75 sec di rilassamento nella NMES 80 Hz rispetto a 15 secondi di stimolazione nello studio di Rebai; 50 sec di rilassamento nella NMES 55 Hz e 120 sec di rilassamento nella NMES 75 Hz rispetto a 15 secondi di stimolazione negli studi di Snyder). Fa eccezione solo lo studio di Feil: nel gruppo Polystim (device a batterie 50 Hz) sono previsti 20 sec di rilassamento e 10 sec di stimolazione; in quello KneeHab (device con cavo 50 Hz) 10 sec di rilassamento e 5 sec di stimolazione.

Questi primi quattro studi analizzati risultano essere di media qualità (i punteggi Pedro sono compresi tra 4 e 7/10: 7 per quello di Feil [18] (non si riesce a garantire in questo studio la cecità dei soggetti e dei terapisti, così come l'allocazione cieca dei partecipanti), 4 per quello di Rebai [24] (che prevede la randomizzazione ma pecca sugli altri item della scala), 5 per quello di Snyder del 1995 [28] e 6 per quello del 1994 [29]; in questi ultimi due non vengono nemmeno ben specificati i criteri di eleggibilità).

Le caratteristiche ed i parametri di stimolazione degli studi sopracitati sono riassunti nella tabella 4.

STUDY	INTERVENTION	ELECTRODES PARAMETERS	STIMULATION PARAMETERS	TREATMENT SCHEDULE: MIN/D, REPT, D/WK, AND TOTAL WK PROGRESSION
Feil (2011)	-TRADITIONAL NEMS (Polystim) (N=29) -NOVEL GARMENT INTEGRATED NMES (Kneehab) (N=33) -STANDARD REHAB PROGRAM (N=34)	Polystim: 4 x 70-mm round electrodes Kneehab: 4 electrodes: A, 10 x 20 cm; B, 3 x 18 cm; C, 10 x 7.5 cm; D, 7 x 14 cm.	Polystim , Freq (Hz) 50 Contraction, sec 10, Relaxation, sec 20 Ramp up, sec 1.5, Ramp down, sec 1 Kneehab , Freq (Hz) 50 Contraction, sec 5, Relaxation, sec 10 Ramp up, sec 2, Ramp down, sec 1	Beginning on the 3rd or 4th day PO 20-minute sessions 3 times a day, 5 days a week, for 12 weeks
Rebai (2002)	-NMES 20 Hz (N=5) -NMES 80Hz (N=5)	Electrode size nr Electrodes: on MP of 3 superficial heads of quads Knee 75° flex	Portable stimulator Asymmetric balanced biphasic PC NMES 20 Hz: amplitude set to achieve 25%MVIC ON:OFF 15:10 s; NMES 80 Hz: amplitude set to achieve 35%MVIC ON:OFF 15:75 s 300 µs both; Amplitude max tolerable No simultaneous voluntary contraction with NMES	- 20 Hz: 144 contractions 60 min - 80 Hz: 36 contractions 54 min 5 d/wk 12 wk
Snyder (1995)	-NMES HIGH INTENSITY (N=31) -NMES LOW INTENSITY (N=25) -NMES MIXED HIGH AND LOW INTENSITY (N=20) -CON HIGH INTENSITY EX CCK (N=34)	1 channel -High-intensity group: 8.9 cm diam Electrodes: on proximal and distal VL elicited Isometrically contractions Knee flex 65° -Low-intensity group: 4 x 5 cm Electrodes: on proximal and distal VL Knee flex 90°	-High-intensity group: 2500 Hz triangular Alternating Current Clinical generator console, 75 Hz burst rate ON:OFF 11:120 s -Low-intensity group: Waveform nr; Portable device. 55 Hz/sec Pulse duration 300 ON:OFF 15:50 s 15 min Amplitude max tolerated for each contraction No simultaneous voluntary contraction with NMES	- High-intensity group: 15 contractions 3 d/wk 4 wk - Low-intensity group: 15 contractions 5 d/wk 4 wk
Snyder (1994)	-NMES console device + STANDARD REHAB (N=31) -NMES battery-powered device + STANDARD REHAB (N=21)	- Console device : 1 channel Electrodes: on VM and prox VL Sitting knee flex 65° - Battery device : Electrodes: on VM and prox VL Sitting knee flex 90°	-Console device: 2500 Hz triangular Alternating Current 75 Hz burst rate, 400 µs 50% duty cycle ON:OFF 11:120 s -Battery device: Waveform nr; 55 Hz 300 µs, 15 min ON:OFF 15:50 s Intensity max tolerated (above 50mA) for each contraction No simultaneous voluntary contraction with NMES	- Console device: 15 contractions 3 d/wk 4 wk - Battery device: 15 contractions 5 d/wk 4 wk

Tabella 4. Rappresentazione schematica e riassuntiva degli interventi nel gruppo di studi in cui vengono fatti confronti tra NMES con parametri differenti di stimolazione.

Confronto tra diverse tipologie di stimolazione

In questo gruppo di studi analizzati, che confrontano diverse tipologie di stimolazione (in essi ritroviamo anche la NMES), l'utilizzo della TENS non ha dato i risultati sperati sia per quanto riguarda un suo ipotetico potere analgesico sia per il miglioramento di parametri come funzionalità e forza muscolare relativamente all'articolazione del ginocchio in seguito a ricostruzione del LCA. Negli studi di Forogh [6] e Hart [15] la TENS viene confrontata con l'esercizio ed anche se è erogata con una frequenza elevata (120 Hz nel primo studio con 12 ore totali di stimolazione nell'arco di 4 settimane e 150 Hz nel secondo studio con 2 settimane di stimolazione senza specificare la durata ed il numero di sedute effettuate) non si evidenzia un effetto benefico in termini di forza, ROM o dolore. Stesso discorso vale anche per lo studio di Paternostro [26] per quanto riguarda la forza ed il dolore (i gruppi NMES e TENS non ottengono risultati migliori rispetto al controllo che effettua solo riabilitazione con esercizi a 6, 12 e 52 settimane, dopo aver svolto 6 settimane di trattamento).

Anche Anderson [34] include nel suo studio due gruppi di trattamento TENS (differenziandoli con immobilizzazione in tutore, post-intervento di ricostruzione di LCA, in flessione a 60° ed in estensione) – oltre ad altri 3 gruppi (uno che viene sottoposto nel PO alla sola immobilizzazione in estensione, uno che effettua mobilizzazione continua passiva ed è immobilizzato in flessione ed un gruppo immobilizzato a 60° di flessione ed effettua anche NMES a 35 Hz). I gruppi TENS la effettuano due volte al giorno (30 minuti al giorno, ma non espressamente specificato se per tutte e 6 le settimane di trattamento) e comunque essi non riescono ad avere un beneficio significativo nel caso del dolore indipendentemente dalla tipologia di immobilizzazione (nello studio non viene nemmeno esplicitata la tempistica di follow-up per questo outcome); non vi è nessuna differenza, inoltre, in termini di stabilità del ginocchio rispetto alla tipologia di immobilizzazione scelta nel post-chirurgia (lassità misurata a 78 settimane PO). Piuttosto, con quest'ultimo studio, gli autori dicono di aver riscontrato un'efficacia significativa nel gruppo trattato con NMES, (immobilizzato in flessione a 60°, stimolato a bassa frequenza, 35 Hz, per ben 840 ore spalmate su un arco di 12 settimane, 10 ore al giorno) per la minimizzazione della perdita di forza derivante dall'immobilizzazione in tutore, per l'aumento del ROM e la riduzione dei crepitii a carico dell'articolazione del ginocchio (a 7, 12 e 18 mesi PO). Ma al di là dell'efficacia della NMES che essi riportano ed in virtù anche della mancanza di alcuni dati nel paper appena citato (reporting bias - infatti mancano anche i dati relativi all'outcome forza muscolare), il punteggio alla scala PEDro non va oltre il 4/10 e non può essere considerato di alta qualità (si tratta poi di uno studio osservazionale prospettico randomizzato).

Con una frequenza di poco più alta rispetto a quest'ultima (50 Hz invece di 35 Hz, utilizzata da Anderson) ed una stimolazione di sole 15 ore su un arco di 3 settimane, anche Toth [1] è riuscito a dimostrare comunque la validità della NMES (punteggio PEDro 5/10) ma solo nell'immediato (3 settimane) rispetto ad un gruppo di controllo sham che effettuava MENS (microcorrenti, 60 minuti al giorno, per 5 giorni a settimana), risultando in una riduzione della percentuale di atrofia delle fibre muscolari (Fibre di tipo II) ed in un aumento della velocità di contrazione muscolare (Fibre di tipo I), ma non in un miglioramento significativo del volume muscolare testato 6 mesi dopo. L'utilizzo precoce della NMES provocava una ridotta condizione di atrofia delle fibre muscolari scheletriche di tipo II (10% in meno rispetto al controllo) ed il mantenimento della medesima contrattilità nelle fibre di tipo I ($P < .001$) rispetto all'arto sano 3 settimane post-chirurgia. Questi risultati dimostrano per la prima volta (ragionando in termini di osservazione dei cambiamenti che si verificavano nelle cellule muscolari anche riguardo la concentrazione e la contrattilità delle proteine actina e miosina) che l'uso precoce della NMES è in grado di mitigare i primi maladattamenti dei muscoli scheletrici in seguito a ricostruzione del LCA (dopo una lesione del LCA, infatti, i livelli di concentrazione e la capacità contrattile di esse tendono a diminuire [43]).

Non sono state rilevate, però, differenze di forza tra i due gruppi sei mesi dopo l'intervento.

Nello studio pilota di Moran [4], invece, è la FES, effettuata in combinazione con l'attività muscolare volontaria, ad essere superiore alla NMES, anche se effettuata per 2 ore totali in 4 settimane (stessi parametri per la NMES, ma senza attività muscolare volontaria).

Allo stesso modo, una combinazione di approcci come la NMES + Biofeedback (15 soggetti), nel lavoro di Draper [33] (l'altro gruppo di 15 soggetti effettua solo NMES con associata contrazione volontaria del quadricipite), sembra aver determinato una maggiore forza isometrica di esso, rispetto al gruppo NMES, sfruttando una frequenza di 35 Hz e 42 ore di stimolazione totali distribuite su 4 settimane. Sembra, invece, non esserci alcun effetto cumulativo nel volume muscolare (circonferenza coscia) a 6 settimane con l'utilizzo della NMES in combinazione con i campi magnetici PEMF (Pulse electromagnetic field, studio di Currier) [30], forse questi ultimi sono più efficaci sul dolore (con sole 3 ore e mezza di stimolazione in 6 settimane), con una maggiore tollerabilità da parte del pz; ma ricordiamo che anche questo è uno studio pilota (manca la randomizzazione, PEDro score 3/10 con annesso bias di reporting per omissione dei dati riguardanti la forza muscolare per i gruppi NMES). Sono stati inseriti in esso 3 gruppi con soggetti sottoposti a chirurgia di LCA (uno di controllo con soli 3 partecipanti che seguivano un protocollo riabilitativo standard, uno che effettuava solo NMES ed un altro

che effettuava NMES in combinazione con PEMF, entrambi con 7 soggetti, iniziando 1-3 giorni PO). Non vengono, dunque, riscontrate differenze significative post-trattamento relativamente alla circonferenza dell'arto operato tra i due gruppi NMES a 6 settimane e questo mancato effetto è forse da ricercare nel ridotto tempo di stimolazione previsto in tutto il periodo di trattamento. Tuttavia, entrambi i gruppi NMES differivano significativamente (8,3%) dalla media del gruppo di controllo relativamente alla circonferenza della coscia.

In tutti gli studi il periodo di rilassamento è sempre maggiore rispetto a quello di contrazione (almeno 3 volte superiore in rapporto al periodo ON: in quello di Currier [30] 10:50 s nel gruppo NMES + campi magnetici e 15:50 s nel gruppo della sola NMES; addirittura 10:110 s in quello di Anderson [34]).

Inoltre, non tutti gli autori specificano la posizione del ginocchio durante la stimolazione e ricordiamo che ad eccezione dello studio di Forogh [6], nessuno degli altri studi supera il punteggio di 5/10 nella valutazione del rischio di bias (ci sono diversi dati mancanti), motivo per cui si deve porre molta attenzione nell'interpretazione dei risultati.

Le caratteristiche ed i parametri di stimolazione degli studi sopracitati sono riassunti nella tabella

5.

STUDY	INTERVENTION	ELECTRODES PARAMETERS	STIMULATION PARAMETERS	TREATMENT SCHEDULE: MIN/D, REPT, D/WK, AND TOTAL WK PROGRESSION
Toth (2020)	-NMES (N=14) -SHAM (N=11)	Electrode pads 7.5 x 13.5 cm horizontally on the proximal and distal aspects of the quadriceps. A bolster under the knee joint and an ankle to immobilize the leg at approx 40° relative to full knee ext	NMES: symmetrical, biphasic PC 400 µs pulse at 50 Hz freq Duty cycle of 25% ON:OFF 10-30 s -SHAM: microcurrent electrical nerve stimulation (MENS)	NMES: within 3 weeks of injury and continued until 3weeks PO. NMES discontinued just before surgery and resumed within 72 hours after surgery. 5 days per week for 60 min/day (5-minute warm-up, 50-minute stimulation, 5-minute cool down). SHAM: at home 5 days per week for 60 minutes per day
Moran (2019)	-FES +WALK+STANDARD REHAB (N=10) -NMES+STANDARD REHAB (N=13)	2 oval cloth electrodes, proximal: 13 x 7,5 cm; distal: 12 x 6.3 cm were positioned over the quadriceps	-NMES: Biphasic symmetrical rectangular pulse 300 µs pulse, 40 Hz freq Max intensity: 100 mA. The intensity was increased by the PT at each session and throughout all the sessions, in accordance with patient tolerance, to maximize quadriceps motor unit recruitment. Patients were encouraged to voluntarily activate their quadriceps muscle throughout the training. -FES: same current but applied during walk	Both interventions performed for 10 min 3days a week, in addition to a standard rehab program. - FES: while walking - NMES: same electrical stimulation system (identical electrode placement and stimulation parameters) in training mode
Forogh (2019)	-TENS+EX (N=35) -EX (N=35)	2 rubber electrodes 4 x 6 cm around the painful area	Asymmetrical rectangular biphasic current 120 pulses per sec freq 100 ms pulse duration, Levels of intensity were individualized for each patient and variations in the repetition and the resistance were applied. Patients were encouraged to perform the exercises according to the instructions to a point that did not exacerbate pain and discomfort.	20 session (every day except weekends) during 4 weeks after surgery 35 min each
Hart (2012)	-TENS (N=10) -CRYO+QUAD EX (N=10) -STANDARD EX (N=10)	4 electrodes, self-adhesive (5x9cm) above and below knee for sensory level high-frequency TENS treatments while completing daily exercises 2 channels aligned vertically on the medial and lateral side of the patella, spanning from superior patella to inferior joint line.	Asymmetric biphasic waveform pulse rate of 150 Hz 150 µs Patients were instructed to increase intensity of the device (range 0–80 mA) as tolerated and to use caution to avoid any involuntary muscle contraction during treatments.	2 weeks TENS for the duration of each exercise session
Paternostro (1999)	-NMES+EX (N=16) -TENS+EX (N=14) -CON (N=17): EX	Portable unit Electrode size nr - 4 channels, on MotorPoints, VL, RF, VM, hams	Monophasic PC for NMES 2 sets: set 1, 30 Hz, 200ms; set 2, 50 Hz, 200 ms Set 1: ON:OFF 5:15s, 6 min rest between sets. Repeated 4times Set 2: ON:OFF 10:50s; Repeated 2times Amplitude tolerance level, strong visible muscle action	NMES: 120 contractions/d 7 d/wk 6 wk TENS: 30 min/d

			No simultaneous voluntary contraction with NMES * For analgesic stimulation, a high freq, low intensity TENS was chosen. Biphasic rectangular pulses with a duration of 220 μ s	
Anderson (1989)	-IMMOBILIZATION EXT (N=20) -TENS+IMMOBILIZATION EXT (N=20) -IMMOBILIZATION FLEX 60° + TENS (N=20) -NMES+IMMOBILIZATION FLEX 60° (N=20) -IMMOBILIZATION FLEX + CPM (N=20)	Conductal foam Electrodes but size and placament nr	-NMES: Biphasic PC Pulse freq 35 Hz Pulse width 150 μ s ON:OFF 10:110 s Amplitude nr No simultaneous voluntary contraction -TENS: Biphasic WF Amplitude range 0-65mA Rep rate 60-85 pulses/sec Pulse width 100-200msec modulated through the range of 6.5Hz	- NMES: 10 h/d (300 contractions) 7 d/wk 12 wk - TENS: Twice/day
Currier (1993)	-NMES (N=7) -NMES+PEMF (N=7) -CON (N=3)	8 x 12.5 cm 2 channels Electrodes: over femoral nerve (triangle of the thigh) and on VM and muscle bellies of the biceps femoris and medial hams Knee in full ext	2500 Hz AC 50 Hz burst rate -NMES group: ON:OFF 15:50 s Ramp up 5 s -NMES/PEMF group: ON:OFF 10:50 s Ramp-up 5 s This group initiated within 24h PO Amplitude set for each patient pre-op at 50% of MVC Simultaneous voluntary contraction during NMES	10 contractions 1-3/d post-op Then 3 d/wk Total 6 wk The stimulus amplitude induced muscle contractions at 50% of MVC prior to surgery
Draper (1991)	-NMES (EMG-BF) (N=15) -NMES (N=15)	-ES group: 2 silicon electrodes 5 x 10 cm 1 channel Electrodes: active on femoral nerve; dispersive 5-7 cm prox to patella on VM -BF group: 3 silver-plated electrodes spaced triangularly in a foam-backed, 5.08-cm diameter adhesive disk With the knee in an extended position, a single disk was placed 3 to 5 cm above the superior border of the patella and 2 to 3 cm medially, so as to focus on the motor unit activity of the extensor mechanism during SLR exercises	Rectangular Waveform; PC 35 Hz ON:OFF 10:20 s Ramp-up and ramp-down 4:2 s Max output 50mA Amplitude set to tolerance, increasing each session No simultaneous voluntary contraction with NMES	30 min 3times/day 7 d/ wk 4 wk

Tabella 5. Rappresentazione schematica e riassuntiva degli interventi nel gruppo di studi in cui vengono fatti confronti tra diverse tipologie di stimolazione.

Confronto con diverse tipologie di esercizio

Sei studi su otto che confrontano le stimolazioni elettriche con diverse tipologie di esercizio) [3] [35] [37] [38] [39] [40] analizzano l'uso della NMES rispetto all'esercizio isometrico, con campioni abbastanza omogenei in numero e tipologia di partecipanti (ad eccezione dello studio di Morrissey [39] che include solo donne volontarie).

Takahashi et al. (2012) [14] con il loro RCT esaminano, invece, la differenza tra un programma di esercizi eseguiti in catena cinetica chiusa (CKC o CCC) su una pedana per l'equilibrio insieme all'utilizzo dell'ES (stimolazione a bassa frequenza da 0.5 a 3.0 Hz), a partire dalla quarta settimana post-intervento di ricostruzione del LCA, ed un programma riabilitativo standard. La stimolazione è prevista per un periodo di 3 mesi, con 3 sedute settimanali ed una durata di 20 minuti ognuna. Vengono valutate la forza muscolare e la massa muscolare (Cross Sectional Area - CSA) mediante TC, con misurazioni effettuate ogni mese. Il gruppo NMES su pedana mostra un miglioramento statisticamente significativo dopo il primo mese (la forza muscolare media migliora significativamente da 9,3 N/kg a 16,3 N/kg nell'arto operato e da 19,5 N/kg a 24,8 N/kg nell'arto sano, $p < 0.01$, suggerendo l'efficacia a breve termine di questa metodica) e la CSA degli estensori tende a mostrare un incremento solo dopo 3 mesi di trattamento (da 75 mm²/Kg a 90 mm²/Kg, $P < .001$). Il beneficio ed il vantaggio, forse, in questo caso sono dipesi dalla combinazione della NMES fatta in contemporanea con l'esercizio in CCC effettuato sulla pedana, che ha così favorito maggiormente il lavoro in co-contrazione dei muscoli estensori e flessori del ginocchio. Il punteggio PEDro per questo studio è di 6 su 10; ciò che manca è la cecità nell'allocazione dei partecipanti così come quella dei soggetti, dei terapisti e dei valutatori.

Ancor prima di quest'ultimo, Ross [25] nel 2000 (PEDro 3/10; si tratta di un altro studio pilota) ne aveva già condotto uno in cui sperimentava l'utilizzo di esercizi in CCC in abbinamento alla NMES rispetto ai soli esercizi in CCC. Sfruttando 4 elettrodi (2 anteriormente alla coscia prossimalmente al VL e distalmente al VM e 2 posteriormente sulla porzione prossimale degli hamstrings e su quella distale del BF), il gruppo CCC+NMES si era sottoposto ad una stimolazione con corrente bifasica simmetrica, con frequenza di 50 Hz, 200 μ s di durata ed ON:OFF ratio 15:35 s (ramp-up 3 sec), senza contrazione volontaria simultanea. Dopo 5 settimane di trattamento, con sessioni di 30 minuti ognuna: 5 volte a settimana per le prime 3 settimane e 3 volte a settimana per le due successive, il gruppo NMES ha ottenuto risultati significativamente migliori nello squat unilaterale e nello step-up test laterale rispetto al controllo ($P < .05$), ma non per la lassità e l'anterior reach test. Si è concluso che la NMES associata ad esercizi in CCC durante le prime sei settimane successive alla ricostruzione del LCA produce delle

prestazioni in termini di forza migliori di quelle attribuibili ad un programma di allenamento senza NMES.

Poi ritroviamo in questo gruppo tutta una serie di studi che hanno messo in comparazione la NMES con l'esercizio isometrico. Solo lo studio di Sisk [37] (PEDro 4/10, RCT), tra questi, non ha confermato l'efficacia derivante dall'applicazione di tale metodica rispetto agli esercizi in isometria, anche se il numero di ore di stimolazione effettuate è stato elevato (336 in 6 settimane rispetto alle 4 ore totali in 3 settimane previste nello studio di Delitto [35]) con un campione simile in grandezza. La differenza di stimolazione è di soli 10 Hz – 50 Hz per Delitto e 40 Hz per Sisk. Frequenze di stimolazione ancora più elevate, invece, sono state sfruttate da Wright (500 Hz, RCT senza doppio cieco) [3] ed Eriksson (200 Hz) [40] che hanno riscontrato un netto miglioramento nell'aumento della circonferenza della coscia in 6 settimane (il guadagno percentuale medio nella circonferenza della coscia per il gruppo sperimentale è stato del 7.38%, 8.29%, 6.96% e 5.95% alle misurazioni effettuate rispettivamente a 5 cm, 10 cm, 15 cm e 20 cm sopra il polo superiore della rotula nello studio di Wright [3]) (4.5 ± 0.58 – nello studio di Eriksson [35]); ma forse i campioni sono troppo piccoli e l'effetto positivo riscontrato potrebbe essere dovuto anche al fatto che i soggetti abbiano eseguito altri esercizi al di fuori dell'ambito di studio (cosa non controllabile) e nel caso dello studio di Wright non vi è nemmeno una valutazione imaging per la circonferenza muscolare. Negli altri casi in cui la NMES è risultata efficace [35] [38] [39], per il parametro forza in particolare, la frequenza di stimolazione era compresa tra i 40 ed i 50 Hz, con quantità di ore molto diverse tra loro (dalle 4 ore in quello di Delitto [35] (PEDro score 5/10) in cui viene associata la co-contrazione del quadricipite e degli hamstrings alla NMES alle 336 ore nel caso dello studio di Morrysey senza contrazione volontaria [39] (PEDro score 5/10) per circa 6 settimane; in quello di Arvidsson sono 5 settimane e mezza (90 minuti al giorno di stimolazione divisi in 3 sessioni di 30 minuti ognuna, senza attivazione volontaria [38] – PEDro score 4/10). La grandezza degli elettrodi, inoltre, non viene specificata in tutti gli studi. Le caratteristiche ed i parametri di stimolazione degli studi sopracitati sono riassunti nella tabella 6.

STUDY	INTERVENTION	ELECTRODES PARAMETERS	STIMULATION PARAMETERS	TREATMENT SCHEDULE: MIN/D, REPT, D/WK, AND TOTAL WK PROGRESSION
Wright (2019)	-ES+ISOM EX (N=14) -ISOM EX (N=11)	2 electrodes were placed: one over the muscle belly of the distal aspect of the VM, and one over the belly of the RF	Amplitude 5–25 mA, Intensity 2-5 V Freq 500 Hz The dose of ES was titrated by subjective feedback of the patient at each session	16 one-hour sessions of individual therapy, based on the protocol, over the course of 6 weeks.
Delitto (1988)	-NMES (N=10) -ISOM EX (N=10)	Electrode size nr 2 channels Electrodes: 2 on quads and 2 on hams cocontraction In 65°knee flex	2500 Hz AC 50 Hz burst rate ON:OFF 15:50 s Amplitude max tolerable No simultaneous voluntary contraction with NMES	15 contractions elicited 5 d/wk 3 wk within first 6 PO wk (some patients started the 2 nd or 3 rd wk PO)
Sisk (1987)	-NMES+ISOM EX (N=11) -ISOM EX (N=11)	10 x 5 cm 1 channel Electrodes through window in cast: 5 cm prox to patella and 3 cm distal to femoral triangle	Symmetrical biphasic PC 40 Hz freq 300 ms ON:OFF 10:30 s Rise time 0.5 s Amplitude self-adjusted to max comfortable No simultaneous voluntary contraction with NMES	ES: 8 h/d 7 d/wk 6 wk EX: 30reps each ex, 3times/day. Gentle ROM at 6 th PO wk
Arvidsson (1986)	-ES+ISOM EX -ISOM EX		Rectangular asymmetric balanced biphasic pulse shape. Pulse rate 40 Hz Pulse width 300 µs Stimulator freq 50 Hz ON:OFF 10:50 sec	30 min stimulation 3 times/day 5.5 wk
Morrissey (1985)	-ES+IMMOB (N=8) -ISOM EX (N=7)	2 black carbon electrodes: 2 x 2cm one to the middle portion of the quads 15 cm distal to the ASIS (overlying the femoral nerve), and the other to the VM motor point.	Device limit: 100mA Intensity: 40mA 50Hz pulses/sec ON:OFF= 10:50 sec Rise/fall=4sec/2sec At highest tolerable output	6wk, 8hr or more (daily) ES began 1-3 days PO

Eriksson (1979)	-NMES+ISOM EX (N=10) -ISOM EX (N=10)	Electrode size nr 1 channel Electrodes: through hole in cast on distal quads and above the femoral nerve @ the groin 10°knee flex	Waveform nr; PC 200 Hz freq PD nr ON:OFF 5–6.5 s Self-adjusted voltage to below pain threshold No simultaneous voluntary contraction with NMES	1 h/d 5 d/wk 4 wk
Takahashi (2012)	-CKC+ES (N=10) -STANDARD REHAB (N=10)	2 points each in the anterior and posterior region of the injured thigh.	Low frequency stimulation waves Freq from 0.5 to 3.0 HZ 5 consecutive electrical stimulations of 50 μ sec The subject's max tolerable stimulation was considered the max stimulation voltage.	3 times/week 3 months 20min per session
Ross (2000)	-NMES+CKC EX (N=10) -CKC EX (N=10)	4 x 8.9 cm 2 channels Electrodes: on prox VL and distal VM and hams (prox medial hams and distal biceps femoris	Symmetric biphasic PC 50 Hz, 200 ms ON:OFF 15:35 s, 3 s ramp-up Amplitude max tolerable No simultaneous voluntary contraction	30 min/d 5 d/wk 3 wk Then 3 d/wk for 2 wk

Tabella 6. Rappresentazione schematica e riassuntiva degli interventi nel gruppo di studi in cui vengono fatti confronti tra diverse tipologie di esercizio insieme alla NMES.

Confronto con esercizi e riabilitazione standard

In questo gruppo rientrano molti più studi che si pongono l'obiettivo di analizzare l'efficacia dell'elettrostimolazione in comparazione con programmi di esercizi o interventi riabilitativi standard e la validità significativa della metodica NMES in associazione con un programma di riabilitazione standard riesce ad emergere solo in 6 studi su 10.

Ben quattro studi [11] [12] [22] [27], infatti, non riescono a dimostrare l'efficacia della metodica per diversi motivi. Le frequenze di stimolazione sono simili e vanno dai 50 ai 75 Hz, così come la grandezza degli elettrodi utilizzati, ma in quelli di Lepley [11] [12] e in quello di Fitzgerald [22] si confronta la NMES in associazione con un programma di esercizi rispetto ad un programma di soli esercizi; solo Lieber [27] confronta l'ES da sola rispetto all'esercizio.

In tutti e quattro non è prevista la contrazione volontaria, ma forse il fallimento è da attribuire alle poche ore di trattamento distribuite su un arco di più settimane:

2 ore in 6 settimane [11] [12], meno di 3,5 ore in 10 settimane [22] e 10 ore in 4 settimane [27]. I campioni, inoltre, hanno numeri ridotti e negli studi di Lepley [11] [12] manca anche la randomizzazione; in quello di Lieber [27] la frequenza è più bassa (50 Hz, la durata 250 μ s, l'ON:OFF ratio 10:20 s).

Non si osserva nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di questo ultimo studio citato [27] dopo un mese e ad un anno dal trattamento. Anzi, sembrerebbe addirittura esserci un miglioramento maggiore a favore del solo esercizio rispetto al gruppo sperimentale (30% di maggiore attività nel gruppo di solo esercizio); forse, a causa dell'elevata intensità e del senso di fatica.

Il risultato finale di entrambi gli studi di Lepley [11] [12] non mostra particolari differenze tra i gruppi rispetto ai vari outcome; tuttavia, si afferma che l'esercizio eccentrico sia il principale responsabile dell'incremento di forza muscolare e non la NMES, considerandolo, dunque, come una valida alternativa, anche meglio tollerata rispetto alla stimolazione elettrica; ma per dimostrare il vero effetto clinico (sono gli stessi autori a precisarlo) bisognerebbe aumentare la grandezza del campione e provvedere alla randomizzazione.

Hasegawa [19], Wigerstad [36] ed Ediz [17] sfruttano una frequenza molto bassa (20-30 Hz) e riescono comunque a dimostrare una differenza significativa soprattutto in termini di forza e volume muscolare. La stimolazione va dalle 6,5 ore (studio di Hasegawa [19]), alle 10 ore (studio di Ediz [17]), e fino alle 12 ore (studio di Wigerstad [36]) con un massimo di 6 settimane di durata totale del trattamento (Wigerstad e Ediz 6 settimane; Hasegawa 4 settimane).

Wigerstad aggiunge la contrazione volontaria durante la NMES.

Anche in quello di Labanca [7] viene richiesto ai propri partecipanti di contrarre volontariamente la muscolatura (alternando ben due frequenze, 35 e 50 Hz) attraverso l'esecuzione di un esercizio; questo, però, risulta vincolante per la supervisione di un terapeuta e lo studio, è stato condotto solo sui maschi. Solo Taradaj [13] riesce a fare un'analisi con un campione più grande (80 partecipanti divisi in due gruppi da 40) utilizzando una frequenza di 50 Hz ed una stimolazione di 6 ore totali in 2 settimane, a differenza di Snyder [32] che ricorre ad un campione molto piccolo (2 gruppi da 5), ad una frequenza di 75 Hz e a più di 16 ore di trattamento in 4 settimane: e questo, forse, è uno dei motivi per cui riesce comunque ad ottenere un buon risultato. Entrambi questi ultimi due studi prevedono una flessione del ginocchio a 60° durante la stimolazione. Inoltre, il punteggio più alto raggiunto da quattro studi [13] [22] [27] [17] (sui 10 analizzati in questo gruppo) è di 6/10 alla scala PEDro, due dei quali sono quelli che non propongono un risultato in favore della NMES [22] [27]. Gli altri sei hanno un punteggio che oscilla dal 3/10 (quello del 1991 di Snyder [32]) al 5/10 ([11] [12] [19]) (quelli di Labanca e Wigerstad 4/10 [7] [36]).

Solo Snyder e colleghi [32] in questo gruppo valutano la lassità articolare del ginocchio tra i vari outcome (insieme alla forza isocinetica fanno anche un'analisi del cammino) e per essa non viene riscontrata alcuna differenza significativa.

Nello studio di Ediz et al. (2011) [17] il ginocchio viene lasciato in estensione durante la stimolazione ed il livello massimo di intensità tollerata può raggiungere i 100 mA. I soggetti si sottopongono a stimolazione dopo 4 giorni successivi alla chirurgia, per 30 sedute, distribuite su un arco di 6 settimane (5 giorni a settimana) e l'effetto del trattamento con esercizio risulta essere superiore se combinato con NMES ($P < .05$) solo in riferimento agli outcome gonfiore e dolore, ma non per la forza.

Wigerstadt e colleghi nello stesso anno pubblicano un articolo [36] analizzando un gruppo NMES insieme ad un programma di esercizi (ed è anche prevista la contrazione volontaria del quadricipite) ed un gruppo che, invece, svolge solo il programma di esercizi, durante immobilizzazione a 20-30° di flessione (in cui rientrano movimenti della caviglia, contrazioni isometriche del quadricipite, leg raise in posizione supina e contrazioni massimali degli hamstrings). Ciò che viene valutata è la forza degli estensori isometrica ed isocinetica e la CSA (Cross Sectional Area) insieme all'attività degli enzimi ossidativi e glicolitici mediante biopsia. Il risultato è quello di una minore riduzione della forza isometrica (39% vs 58%, $P < .01$), della CSA (23% vs 29%, $P < .05$) e dell'attività enzimatica muscolare ($P < .01$) alla sesta settimana nel gruppo sperimentale.

Le caratteristiche ed i parametri di stimolazione degli studi sopracitati sono riassunti nella tabella 7.

STUDY	INTERVENTION	ELECTRODES PARAMETERS	STIMULATION PARAMETERS	TREATMENT SCHEDULE: MIN/D, REPT, D/WK, AND TOTAL WK PROGRESSION
Labanca (2018)	-NMES+STSTS EX (N=21) -STSTS EX (N=21) -STANDARD REHAB (N=21)	Self-adhesive electrodes (Compex Dura-Stick plus) were placed on the operated limb over the motor points of VL and VM muscles	Rectangular, balanced monophasic pulse in response to a voluntary contraction of the muscle. Two frequencies of the NMES were used, 35 Hz and 50 Hz, which were alternately applied at each session. Patients encouraged to voluntarily activate their quadriceps muscle throughout the duration of movement, during the STSTS training	first 2 wk, CPM combined with low-frequency and high-volume NMES of the quad muscles 5 dys/wk
Lepley (2015)	-NMES+ECC EX (N=9) -NMES (N=12) -ECC EX (N=9) -HEALTHY (N=13)	7 x13 cm, 1 channel Electrodes: on VL and VM @ 60° knee flex	2500 Hz AC 75 Hz burst rate ON:OFF 10:50 s Ramp-up 2 s Amplitude max tolerable No simultaneous voluntary contraction with NMES Eccentric Ex: 4 sets of 10 @ 60% 1 RM; 2 min rest between sets	10 contractions 2 d/wk 6 wk
Lepley (2015)	-NMES+ECC EX (N=9) -NMES (N=12) -ECC EX (N=9) -HEALTHY (N=13)	7 x13 cm, 1 channel Electrodes: on VL and VM @ 60°knee flex	2500 Hz AC 75 Hz burst rate ON:OFF 10:50 s Ramp-up 2 s Amplitude max tolerable No simultaneous voluntary contraction with NMES Eccentric Ex: 4 sets of 10 @ 60% 1 RM; 2 min rest between sets	10 contractions 2 d/wk 6 wk
Taradaj (2013)	-NMES (N=40) -NMES+EX (N=40)	8 x 6 cm 1 channel each leg Electrodes: on quads bilaterally, exact location nr @ knee flex 60°	2500 Hz AC 50 Hz burst rate ON:OFF 10:50 s 55–67 mA no ROM and no simultaneous contraction was permitted during stimulation	10 contractions 30 min BID (3 h between treatments) 3 d/wk 4 wk 3 times daily (3 hours of break between treatments), 3 days a week, for one month.
Hasegawa (2011)	-NMES+EX (N=10) -EX (N=10)	4 channels active simultaneously Electrodes: on quads, hams, tib ant, triceps surae. Supine with knee ext	Monophasic PC 20 Hz 250 µs ON:OFF 5:2 s Amplitude set to max tolerable and individually progressed (peak intensity: 74–107 mA). No simultaneous voluntary contraction with NMES.	20 min/d 5 d/wk 4 wk

Fitzgerald (2003)	-NMES+EX (N=21) -EX (N=22)	6.98 x 12.7 cm 1 channel Self-adhesive Electrodes on VL and VM Supine full knee ext	2500 Hz AC 75 Hz burst rate ON:OFF 10:50 s Ramp-up and ramp-down 2:2 s Amplitude max tolerated No simultaneous voluntary contraction	10 contractions (11–12 min) 2 d/wk Mean Rx time for both groups: 10+ wk Ex programme progressed individually
Lieber (1996)	-NMES (N=20) -EX (N=20)	Electrode size and placement nr	Custom-built device Asymmetric biphasic PC 50 Hz 250 ms ON:OFF 10:20 s (for both NMES and voluntary Ex) Ramp-up and ramp-down 2:2 s Amplitude max tolerable No simultaneous voluntary contraction with NMES	30 min/d (60 contractions) 5 d/wk 4 wk Eccentric Ex increased 15%, 25%, 35%, and 45% of the injured limb's maximal voluntary torque @ wk 1,2, 3, and 4, respectively
Wigerstad (1988)	-NMES (N=13) -EX (N=10)	4 x 10 cm 1 channel Electrodes through window in cast: 5 cm distal to inguinal ligament and 10 cm proximal to patella base on VL	Asymmetrical balanced biphasic PC 30 Hz freq 300 ms impulse width ON:OFF 6:10 s + 2 s ramp up Intensity max tolerated (65–100 mA). Simultaneous voluntary quads contraction Progressive ↑ max tolerated	4 sets of 10 min 10 min intervals between sets (132 quad contractions) 3 d/wk NMES group instructed to reduce home Ex to 50% on NMES days
Snyder (1991)	-NMES + EX (N=5) -VOLITIONAL EX + EX (N=5)	Electrode size nr 1 channel Electrodes: 4 on quads VM and VL and on hams distal short head of biceps and proximal medial hams Sitting knee flex 60°	2500 Hz AC 75 Hz burst rate 50% duty cycle 400 ms ON:OFF 15:50 s; ON time included 3 s ramp Amplitude max tolerable, increasing each contraction No simultaneous voluntary contraction with NMES Monitored with Cybex to ensure no net ext torque. NMES: from the 3rd to 6th week PO	When pts did not receive treatment they exercised voluntarily 15 co-contractions of hams and quads 3 d/wk 4 wk
Ediz (2011)	-ES+VEP (N=15) -VEP (N=14)	Six rubber electrodes (each electrode 6 x 8 cm in size) on the operated lower extremity in extension position with the patient lying supine	30 Hz, 300 μs ON:OFF 10:20 s for 20 min Maximally tolerated level of stimulus intensity (range 65–100 mA) was performed	20 min (30 sessions, 5 consecutive days in each week for 6 weeks) to produce contractions in the lower extremity muscle groups without involving movement of the joint.

Tabella 7. Rappresentazione schematica e riassuntiva degli interventi nel gruppo di studi in cui vengono fatti confronti tra programmi di esercizio, o riabilitazione standard e NMES.

Confronto con soggetti sani

Oltre ai due già citati articoli di Lepley del 2015 [11] [12], inseriti nel gruppo precedente di studi analizzati, in cui abbiamo incluso tutti quelli che prendevano in considerazione diverse tipologie di protocollo di esercizio in combinazione con l'ES o semplicemente in confronto con essa, dobbiamo aggiungere anche lo studio recente fatto da Tang et al. (2020) [2]. Tutti e tre, infatti, sono gli unici ad aver aggiunto anche un gruppo di controllo composto esclusivamente da soggetti sani.

Entrambi i gruppi, in questa sperimentazione [2], vengono sottoposti ad ES con un dispositivo portatile per cercare di attivare il VM il VL ed il RF, utilizzando tre paia di elettrodi sui ventri muscolari (4 x 5 cm). La durata della stimolazione è di soli 30 minuti con una frequenza di 25 Hz ed una durata dell' impulso di 200 μ s (ON:OFF ratio 1:1 s). Rispetto agli studi precedenti analizzati quest'ultimo si prefigge di analizzare degli outcome totalmente differenti. Gli autori, infatti, cercano di capire la differenza nel rapporto facilitazione/inibizione a livello corticale tra individui con e senza deficit del LCA (ricordiamo che in questo studio vengono analizzati solo individui con lesione cronica) e se la disfunzione neurologica può essere ripristinata utilizzando una ES a bassa intensità. Parametri come la facilitazione intracorticale (ICF), l'inibizione intracorticale ad intervallo corto (SICI), o il livello di attivazione volontaria del quadricipite (VA), vengono testati prima e dopo i 30 minuti di stimolazione elettrica a bassa intensità.

Dopo lesione del LCA si assiste ad una riorganizzazione anche a livello cerebrale e la variazione dei parametri come SICI e ICF potrebbe essere correlata ad una riduzione degli input afferenti derivanti dai meccanocettori all'interno del legamento rotto e questo si traduce in una riduzione della VA.

Dopo stimolazione, il livello di VA del quadricipite aumenta ed il rapporto SICI-ICF viene modulato solo nelle persone con lesione ($P < .05$) ma non nei sani.

Secondo gli autori, dunque, il ricorso all'ES può compensare quella perdita di input afferente che si verifica a causa della lesione (andando a modulare il rapporto inibizione-facilitazione e migliorando la risposta in termini di VA) e l'argomento riguardante la riorganizzazione corticale sarebbe da non trascurare dopo una lesione del LCA. Ma ricordiamo che, tra tutti gli studi analizzati, questo è l'unico ad aver utilizzato una sola ed unica stimolazione di 30 minuti (ed una valutazione fatta nell'immediato post-trattamento attraverso analisi elettromiografica e con potenziali motori evocati), e degli outcome diversi rispetto a quelli soliti e già visti in precedenza.

Le caratteristiche ed i parametri di stimolazione dello studio analizzato sono riassunti nella tabella 8.

STUDY	INTERVENTION	ELECTRODE PARAMETERS	STIMULATION PARAMETERS	TREATMENT SCHEDULE: MIN/D, REPT, D/WK, AND TOTAL WK PROGRESSION
Tang (2020)	-ES (N=20) -HEALTHY (N=20)	3 pairs of surface electrodes with a size of 4 × 5 cm were placed along the muscle belly of VMO, VL, and RF	200 μs pulse at 25 Hz freq ON:OFF 1-1 s The stimulation intensity was set above the sensory threshold and 1.2 times the minimal intensity to produce muscle contraction and was independently set for each muscle.	30 min stimulation

Tabella 8. Rappresentazione schematica e riassuntiva degli interventi nello studio di Tang in cui viene fatto un confronto con soggetti sani.

Altre tipologie di stimolazione

L'unico studio reperito con la nostra ricerca che analizza un'ulteriore tipologia di corrente utilizzata per la stimolazione muscolare post-lesione del LCA è quello di Jarit et al. del 2003 [23]. Entrambi i gruppi di studio si sottopongono ad un trattamento standard di riabilitazione (post-chirurgia di crociato, post-meniscectomia o post-condroplastica) in associazione con la stimolazione elettrica fatta con correnti interferenziali (IFC) erogate ad alta frequenza (di solito compresa tra 2500 e 4100 Hz). [9]

Al gruppo di controllo è stata somministrata una corrente IFC sham. Entrambi i gruppi sono stati istruiti per il posizionamento degli elettrodi (uno superiormente all'aspetto laterale della rotula ed uno medialmente al condilo laterale della tibia) ed hanno effettuato la terapia al proprio domicilio. Nel gruppo sperimentale il trattamento ha previsto due fasi da 14 minuti ognuna; la prima con frequenza settata non oltre i 10 Hz e la seconda con frequenza compresa tra 80 e 150 Hz.

Il tutto è stato ripetuto 3 volte al giorno per un periodo compreso tra le 7 e le 9 settimane (ma non viene specificato il numero delle sedute effettuate e questo potrebbe essere un limite). I parametri valutati sono il ROM, la circonferenza, l'edema e il dolore. Tutti i soggetti IFC hanno riportato un dolore significativamente inferiore (anche in virtù di una riduzione dell'assunzione di antidolorifici) ed un ROM maggiore ai vari follow-up. I soggetti con ricostruzione del LCA e meniscectomia hanno manifestato un edema significativamente inferiore in tutte le valutazioni rispetto al gruppo di controllo (dopo 24 ore la circonferenza del ginocchio dei soggetti IFC era in media di 2,36 centimetri in meno rispetto al gruppo sham; e tale differenza è diminuita nel tempo fino a una media di 1,14 cm nelle settimane dalla 6^a all' 8^a).

Tutti i soggetti nel gruppo IFC hanno avuto un ROM significativamente maggiore in tutte le valutazioni (a 9 settimane, la media era di 18.85° in più). I soggetti con condroplastica

di circa 24° (media) in più e quelli con meniscectomia di 18.82° in più rispetto ai soggetti placebo.

Le correnti IFC sembrerebbero essere maggiormente tollerate, consentendo di ottenere anche una maggiore libertà di movimento, così da favorire un più rapido ritorno alle attività di vita quotidiana e quelle sportive. C'è una grande differenza a 9 settimane tra i gruppi di trattamento ma quanto viene affermato con questo studio è che le IFC sono un valido strumento che può aiutare nel recupero della funzione anche se esso dovrebbe essere combinato con altre modalità per ottenere un effetto terapeutico maggiore.

Le caratteristiche ed i parametri di stimolazione dello studio analizzato sono riassunti nella tabella 9.

STUDY	INTERVENTION	ELECTRODE PARAMETERS	STIMULATION PARAMETERS	TREATMENT SCHEDULE: MIN/D, REPT, D/WK, AND TOTAL WK PROGRESSION
Jarit (2003)	-IFC vs -IFC placebo	The channel 1 electrodes were placed superior to the medial aspect of the patellar base and anteroinferior to the fibular head. The channel 2 electrodes were placed superior to the lateral aspect of the patellar base and inferior to the medial condyle of the tibia.	Home interferential current therapy (IFC) The IFC subjects had two 14-minute phases. The first was at a beat frequency of 5-10 Hz, and the second was at 80-150 Hz.	3times/day 28min each session For 7 to 9 wks

Tabella 9. Rappresentazione schematica e riassuntiva degli interventi nello studio di Jarit in cui viene studiato l'effetto delle correnti IFC.

4.2 LIMITI DELLO STUDIO

Il LCA ha da sempre mosso un particolare interesse in tutta la comunità scientifica, soprattutto in riferimento alla sua lesione. Gli articoli relativi all'efficacia della NMES sul recupero muscolare post lesione di questo legamento sono numerosi e alquanto eterogenei tra loro, per cui si riscontrano molte criticità che rendono difficile un giudizio unico e concorde della letteratura in merito alla tematica di questa revisione.

La ricerca è stata condotta su banche dati online, senza consultare materiale cartaceo e la letteratura grigia, e ricercando solamente studi pubblicati ed in lingua inglese, al punto forse di aver escluso quelli che, al contrario, rispondevano al quesito della revisione per tipologia di lesione e intervento. In aggiunta, nei processi di individuazione, selezione, valutazione e raccolta dei dati sono state seguite le linee guida PRISMA, anche se non in maniera scrupolosa.

Infine, è da segnalare il fatto che non sia stato registrato alcun protocollo su apposito database.

5. CONCLUSIONI

Il dolore e la debolezza secondari sia alla lesione che al trauma chirurgico della ricostruzione del LCA sono un problema comune a tutti i pazienti. L'inibizione del riflesso presinaptico del quadricipite inibisce un appropriato reclutamento anche dei motoneuroni. L'atrofia muscolare, in particolare nelle fibre di tipo I, nel post-infortunio e nel post-operatorio, si traduce in una riduzione della forza muscolare (isometrica) che mette a rischio la funzione articolare ed è stato dimostrato, poi, come questo si ripercuote in particolar modo sull'efficienza del ciclo del passo (velocità, lunghezza del passo, andatura ecc).

La debolezza del quadricipite è altresì collegata a prestazioni funzionali ridotte, ad un maggiore potenziale di recidiva e ad un rischio più elevato di sviluppare osteoartrosi. [5]

La NMES sembrerebbe essere indicata dopo ricostruzione del LCA per aumentare il reclutamento muscolare, la forza [1] [7] [13] [14] [18] [19] [28] [29] [32] [33] [34] [35] [36] [39] ed avere anche un'azione analgesica [7] [17] [30].

Analizzando gli studi presenti in letteratura la differenza nelle tipologie di stimolazione sfruttate ai fini del raggiungimento di questi obiettivi è evidente così come le infinite combinazioni di parametri utilizzati per la stimolazione elettrica con valori del tutto diversi (frequenza, intensità, ampiezza, durata, rapporto tra contrazione e rilassamento ecc).

Non solo la NMES, ma anche correnti come la TENS, la FES, il biofeedback o le correnti interferenziali (con parametri differenti tra loro in rapporto e non sempre sfruttate da sole

ma anche in combinazione con esercizi ed altri trattamenti) sono state utilizzate da diversi anni per cercare di dimostrare un significativo miglioramento derivante dal ricorso ad esse principalmente in relazione all'outcome forza muscolare in seguito a ricostruzione del LCA (ma anche per l'outcome dolore come nel caso della TENS).

Nello specifico, riferendoci alla NMES, al di là dello stimolatore utilizzato – di solito consistente in un erogatore di corrente pulsata a bassa frequenza oppure in un dispositivo a corrente alternata modulata – l'inizio del trattamento è previsto generalmente nell'immediato post-operatorio (1 o 2 giorni dopo), cercando di raggiungere la massima ampiezza possibile, per circa 20 contrazioni effettuate ad ogni trattamento, nella maggior parte dei casi. Uno studio in cui è stato utilizzato un numero di contrazioni elevato (300 contrazioni al giorno per 12 settimane) è riuscito a mostrare un aumento di forza significativo solo a 12 e a 18 mesi post-intervento di ricostruzione (nei primi 7 mesi la differenza non è risultata statisticamente significativa) [34], al contrario di altri studi in cui la sua efficacia è stata verificata anche dopo solo 3 settimane di utilizzo e con minor numero di contrazioni (15 nello studio di Delitto) [35].

In letteratura non si riscontra un incremento della forza usando brevi tempi di ON:OFF: alcuni studi hanno mostrato periodi OFF corti (2-20 sec) applicati solo quando il periodo ON era corto (5-6 sec) e la frequenza di 20-30 Hz: questi parametri si traducono (ON breve e frequenza bassa) in un risparmio di unità motorie e, quindi, in un ritardato sopraggiungere della fatica, che a sua volta ha ridotto il tempo OFF necessario ai fini del recupero. [5]

Due studi [24] [33] hanno paragonato due protocolli NMES differenti in cui erano previsti corti periodi di ON:OFF (10:20 il primo e 15:10 il secondo), ma senza un gruppo di controllo, motivo per cui l'utilità di essi per il rinforzo muscolare non può essere chiarita. Così, anche altri due studi (ON:OFF 10:20) [27] (ON:OFF 10:30) [37] non hanno mostrato importanti guadagni di forza.

Eriksson e colleghi [40] con ON:OFF 5:6.5 sec ed una inusuale alta frequenza (200 Hz) hanno indagato solo la capacità ossidativa come unico outcome, facendo emergere il loro intento di sfruttare l'esercizio per migliorare l'endurance e non la forza.

Stando, dunque, a quanto emerge dagli studi, le raccomandazioni sono quelle di iniziare il prima possibile il trattamento con NMES, uno o due giorni dopo chirurgia, assicurandosi di elicitare la massima contrazione tollerata dal paziente. Ideale sarebbe effettuare 10-15 contrazioni ad ogni trattamento, con almeno 10-15 secondi di stimolazione alternati ad un periodo di rilassamento almeno 3-5 volte superiore rispetto a quello ON.

La posizione dell'arto dovrebbe tener conto della posizione di riposo del quadricipite (circa 60-65° di flessione) per facilitare la produzione massima di forza. [5]

Alcuni studi, infatti, in cui il ginocchio era flesso per meno di 30° sembrano aver prodotto dei risultati inferiori. [22]

In base a quanto emerge anche da alcune revisioni sistematiche [16] [20] possiamo concludere dicendo che l'uso della NMES può dare miglioramenti dal punto di vista della forza e della funzione a 6-8 settimane post-intervento ma non si può dire lo stesso per quanto riguarda le performance funzionali a 6 settimane e la funzionalità auto-riferita dai pazienti ai questionari di valutazione, a 12 e a 16 settimane post-intervento.

I primi studi trovati in letteratura si sono tutti concentrati sull'uso della NMES con l'intento di ridurre l'atrofia secondaria alla prolungata immobilizzazione post-chirurgia del LCA (ricordiamo che i tempi di immobilizzazione previsti fino a qualche anno fa erano più lunghi). Gli attuali protocolli hanno una durata di immobilizzazione significativamente ridotta (in alcuni casi non si immobilizza nemmeno più [42]); di conseguenza, gli studi più recenti si sono concentrati sull'uso della NMES per ridurre l'atrofia secondaria sia al trauma iniziale che a quello subito durante l'intervento chirurgico di ricostruzione del legamento. [5]

Inoltre, l'elettrostimolazione in abbinamento con esercizi è sicuramente migliore rispetto a dei programmi in cui si è previsto solo esercizio oppure esercizio con NMES sham, ancor di più iniziando il giorno post-operatorio.

Ciascuno studio, purtroppo, ha dei limiti: in molti casi riscontriamo bias dovuti alla non cecità dei terapisti, dei soggetti e dei valutatori, e all'allocazione.

Alcuni hanno utilizzato parametri che era molto improbabile potessero creare un incremento di forza (soprattutto per quanto riguarda l'intensità e i minuti totali di stimolazione).

Ci sono anche alcuni casi di reporting incompleto e di alcuni dati mancanti (non vengono a volte specificati tutti i parametri di stimolazione ecc) o anche il fatto di avere l'ampia possibilità di scelta tra più parametri da combinare tra loro determina, di fatto, una difficoltà nell'interpretazione e gestione dei risultati.

Ci sono differenze nella scelta di posizionamento del ginocchio, o degli elettrodi, o del tipo di stimolatore (alimentato con cavo o a batteria) con annessi parametri diversi, il tipo di graft scelto in sede operatoria, la durata dell'immobilizzazione, il momento di avvio del protocollo NMES (secondo giorno post-intervento contro anche 24 settimane successive) e la mancanza di monitoraggio della compliance di ognuno.

Sono necessari, tuttavia, ulteriori studi che forniscano evidenze di qualità maggiore e che prevedano anche una numerosità campionaria maggiore, anche se si è riusciti comunque a dimostrare - con quelli condotti fino ad oggi - la sua fattibilità e non risulta esservi traccia di alcun effetto avverso di essa nella popolazione.

6. BIBLIOGRAFIA

1. [Michael J Toth 1 2 3](#), [Timothy W Tourville 2 4](#), [Thomas B Voigt 1](#), [Rebecca H Choquette 2](#), [Bradley M Anair 1](#), [Michael J Falcone 2](#) et al.,
Utility of Neuromuscular Electrical Stimulation to Preserve Quadriceps Muscle Fiber Size and Contractility After Anterior Cruciate Ligament Injuries and Reconstruction: A Randomized, Sham-Controlled, Blinded Trial.
Am J Sports Med. 2020 Aug;48(10):2429-2437. doi: 10.1177/0363546520933622. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32631074
2. [Wen-Tzu Tang 1 2](#), [Miao-Ju Hsu 3 4](#), [Yi-Ming Huang 5](#), [Yu-Ting Hsu 5](#), [Li-Ling Chuang 5 6](#), [Ya-Ju Chang 5 7](#),
Low-Intensity Electrical Stimulation to Improve the Neurological Aspect of Weakness in Individuals with Chronic Anterior Cruciate Ligament Lesion.
Biomed Res Int. 2020 Mar 23;2020:7436274. doi: 10.1155/2020/7436274. eCollection 2020. PMID: 32280702. PMCID: [PMC7125452](#)
3. [Anne R Wright 1](#), [Andrew B Richardson 1](#), [Christian K Kikuchi 1](#), [Daniel B Goldberg 1](#), [Jay M Marumoto 1](#), [Darryl M Kan 1](#),
Effectiveness of Accelerated Recovery Performance for Post-ACL Reconstruction Rehabilitation.
Hawaii J Health Soc Welf. 2019 Nov;78 (11 Suppl 2):41-46. PMID: 31773110. PMCID: [PMC6874690](#)
4. [Uria Moran 1 2](#), [Uri Gottlieb 1 2](#), [Arnon Gam 1](#), [Shmuel Springer 3](#),
Functional electrical stimulation following anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled pilot study.
J Neuroeng Rehabil. 2019 Jul 12;16(1):89. Doi: 10.1186/s12984-019-0566-0. PMID: 31299999. PMCID: [PMC6626389](#)
5. [Ethne L Nussbaum 1 2](#), [Pamela Houghton 3](#), [Joseph Anthony 4](#), [Sandy Rennie 1 5](#), [Barbara L Shay 6](#), [Alison M Hoens 3](#),
Neuromuscular Electrical Stimulation for Treatment of Muscle Impairment: Critical Review and Recommendations for Clinical Practice.
Physiother Can. 2017;69(5):1-76. Doi: 10.3138/ptc.2015-88. PMID: 29162949. PMCID: [PMC5683854](#)
6. [Bijan Forogh 1 2](#), [Hossein Aslanpour 3](#), [Ehsan Fallah 4](#), [Arash Babaei-Ghazani 1 2](#), [Safoora Ebadi 1 2](#),
Adding high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation to the first phase of post anterior cruciate ligament reconstruction rehabilitation does not improve pain and function in young male athletes more than exercise alone: a randomized single-blind clinical trial.
Disabil Rehabil. 2019 Mar;41(5):514-522. Doi: 10.1080/09638288.2017.1399294. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29117738
7. [Luciana Labanca 1](#), [Jacopo Emanuele Rocchi 1 1](#), [Luca Laudani 1](#), [Rita Guitaldi 1](#), [Alessandro Virgulti 1](#), [Pier Paolo Mariani 1 1](#), [Andrea Macaluso 1 1](#),
Neuromuscular Electrical Stimulation Superimposed on Movement Early after ACL Surgery.
Med Sci Sports Exerc. 2018 Mar;50(3):407-416. Doi: 10.1249/MSS.0000000000001462. PMID: 29059108

- 8.** [Annette V Hauger 1, M P Reiman 2, J M Bjordal 3 4, C Sheets 5, L Ledbetter 6, A P Goode 2 7 8,](#)
Neuromuscular electrical stimulation is effective in strengthening the quadriceps muscle after anterior cruciate ligament surgery.
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018 Feb;26(2):399-410. Doi: 10.1007/s00167-017-4669-5. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28819679
- 9.** [Mark I Johnson 1](#)
Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) as an adjunct for pain management in perioperative settings: a critical review
Expert Rev Neurother. 2017 Oct;17(10):1013-1027.
Doi: 10.1080/14737175.2017.1364158. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28817978
- 10.** [Corey T Gatewood 1 2, Andrew A Tran 1 3 2, Jason L Dragoo 4 5 6,](#)
The efficacy of post-operative devices following knee arthroscopic surgery: a systematic review.
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017 Feb;25(2):501-516. Doi: 10.1007/s00167-016-4326-4. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27695905
- 11.** [Lindsey K Lepley 1, Edward M Wojtys 2, Riann M Palmieri-Smith 3,](#)
Combination of eccentric exercise and neuromuscular electrical stimulation to improve biomechanical limb symmetry after anterior cruciate ligament reconstruction.
Clin Biomech (Bristol, Avon). 2015 Aug;30(7):738-47. Doi: 10.1016/j.clinbiomech.2015.04.011. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25953255. PMCID: [PMC4523427](#)
- 12.** [Lindsey K Lepley 1, Edward M Wojtys 2, Riann M Palmieri-Smith 3,](#)
Combination of eccentric exercise and neuromuscular electrical stimulation to improve quadriceps function post-ACL reconstruction.
Knee. 2015 Jun;22(3):270-7. Doi: 10.1016/j.knee.2014.11.013. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25819154. PMCID: [PMC4754794](#).
- 13.** [J Taradaj 1, T Halski 2, M Kucharzewski 3, K Walewicz 4, A Smykla 4, M Ozon 4](#) et al.,
The effect of neuromuscular electrical stimulation on quadriceps strength and knee function in professional soccer players: return to sport after ACL reconstruction.
Biomed Res Int. 2013;2013:802534. Doi: 10.1155/2013/802534. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24381943. PMCID: [PMC3870113](#)
- 14.** [Kingo Takahashi 1, Masamichi Hayashi, Toshihiro Fujii, Kenji Kawamura, Toshifumi Ozaki,](#)
Early rehabilitation with weight-bearing standing-shaking-board exercise in combination with electrical muscle stimulation after anterior cruciate ligament reconstruction. Acta Med Okayama. 2012;66(3):231-7. Doi: 10.18926/AMO/48562. PMID: 22729103
- 15.** [Joseph M Hart 1, Christopher M Kuenze, Brian G Pietrosimone, Christopher D Ingersoll,](#)
Quadriceps function in anterior cruciate ligament-deficient knees exercising with transcutaneous electrical nerve stimulation and cryotherapy: a randomized controlled study.
Clin Rehabil. 2012 Nov;26(11):974-81. Doi: 10.1177/0269215512438272. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22399575
- 16.** [Aline Mizusaki Imoto 1, Stella Peccin, Gustavo Jerônimo Melo Almeida, Humberto Saconato, Álvaro Nagib Atallah,](#)

Effectiveness of electrical stimulation on rehabilitation after ligament and meniscal injuries: a systematic review.

Sao Paulo Med J. 2011 Dec;129(6):414-23. Doi: 10.1590/s1516-31802011000600008. PMID: 22249798

17. [Levent Ediz 1](#), [Mehmet Fethi Ceylan](#), [Ugur Turktas](#), [Ibrahim Yanmis](#), [Ozcan Hiz](#),
A randomized controlled trial of electrostimulation effects on effusion, swelling and pain recovery after anterior cruciate ligament reconstruction: a pilot study.

Clin Rehabil. 2012 May;26(5):413-22. Doi: 10.1177/0269215511421029. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21971755

18. [Sven Feil 1](#), [John Newell](#), [Conor Minogue](#), [Hans H Paessler](#),

The effectiveness of supplementing a standard rehabilitation program with superimposed neuromuscular electrical stimulation after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective, randomized, single-blind study

Am J Sports Med. 2011 Jun;39(6):1238-47. Doi: 10.1177/0363546510396180. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343386

19. [Satoshi Hasegawa 1](#), [Masahiko Kobayashi](#), [Ryuzo Arai](#), [Akira Tamaki](#), [Takashi Nakamura](#), [Toshio Moritani](#),

Effect of early implementation of electrical muscle stimulation to prevent muscle atrophy and weakness in patients after anterior cruciate ligament reconstruction.

J Electromyogr Kinesiol. 2011 Aug;21(4):622-30. Doi: 10.1016/j.jelekin.2011.01.005. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21334221

20. [Kyung-Min Kim 1](#), [Ted Croy](#), [Jay Hertel](#), [Susan Saliba](#),

Effects of neuromuscular electrical stimulation after anterior cruciate ligament reconstruction on quadriceps strength, function, and patient-oriented outcomes: a systematic review.

J Orthop Sports Phys Ther. 2010 Jul;40(7):383-91. Doi: 10.2519/jospt.2010.3184. PMID: 20592480

21. [Rick W Wright 1](#), [Emily Preston](#), [Braden C Fleming](#), [Annunziato Amendola](#), [Jack T Andrish](#), [John A Bergfeld](#) et al.,

A systematic review of anterior cruciate ligament reconstruction rehabilitation: part II: open versus closed kinetic chain exercises, neuromuscular electrical stimulation, accelerated rehabilitation, and miscellaneous topics

J Knee Surg. 2008 Jul;21(3):225-34. Doi: 10.1055/s-0030-1247823. PMID: 18686485. PMCID: [PMC3692368](#)

22. [G Kelley Fitzgerald 1](#), [Sara R Piva](#), [James J Irrgang](#),

A modified neuromuscular electrical stimulation protocol for quadriceps strength training following anterior cruciate ligament reconstruction.

J Orthop Sports Phys Ther. 2003 Sep;33(9):492-501. Doi: 10.2519/jospt.2003.33.9.492. PMID: 14524508

23. [Gregg J Jarit 1](#), [Karen J Mohr](#), [Robert Waller](#), [Ronald E Glousman](#),

The effects of home interferential therapy on post-operative pain, edema, and range of motion of the knee.

Clin J Sport Med. 2003 Jan;13(1):16-20. Doi: 10.1097/00042752-200301000-00004. PMID: 12544159

24. [H Rebai 1](#), [V Barra](#), [A Laborde](#), [J-M Bonny](#), [G Poumarat](#), [J Coudert](#),

Effects of two electrical stimulation frequencies in thigh muscle after knee surgery.

Int J Sports Med. 2002 Nov;23(8):604-9. Doi: 10.1055/s-2002-35525. PMID: 12439778

- 25.** [Ross M.](#)
The effect of neuromuscular electrical stimulation during closed kinetic chain exercise on lower extremity performance following anterior cruciate ligament reconstruction.
Clinical trial. Research in Sports Medicine 2000;9(4):239-251
- 26.** [T Paternostro-Sluga I](#), [C Fialka](#), [Y Alacamlioglu](#), [T Saradeth](#), [V Fialka-Moser](#),
Neuromuscular electrical stimulation after anterior cruciate ligament surgery.
Clin Orthop Relat Res. 1999 Nov;(368):166-75. PMID: 10613165
- 27.** [R L Lieber 1](#), [P D Silva](#), [D M Daniel](#),
Equal effectiveness of electrical and volitional strength training for quadriceps femoris muscles after anterior cruciate ligament surgery.
J Orthop Res. 1996 Jan;14(1):131-8. Doi: 10.1002/jor.1100140121. PMID: 8618155
- 28.** [L Snyder-Mackler 1](#), [A Delitto](#), [S L Bailey](#), [S W Stralka](#),
Strength of the quadriceps femoris muscle and functional recovery after reconstruction of the anterior cruciate ligament. A prospective, randomized clinical trial of electrical stimulation.
J Bone Joint Surg Am. 1995 Aug;77(8):1166-73. Doi: 10.2106/00004623-199508000-00004. PMID: 7642660
- 29.** [L Snyder-Mackler 1](#), [A Delitto](#), [S W Stralka](#), [S L Bailey](#),
Use of electrical stimulation to enhance recovery of quadriceps femoris muscle force production in patients following anterior cruciate ligament reconstruction.
Phys Ther. 1994 Oct;74(10):901-7. Doi: 10.1093/ptj/74.10.901. PMID: 8090841
- 30.** [D P Currier 1](#), [J M Ray](#), [J Nyland](#), [J G Rooney](#), [J T Noteboom](#), [R Kellogg](#),
Effects of electrical and electromagnetic stimulation after anterior cruciate ligament reconstruction
J Orthop Sports Phys Ther. 1993 Apr;17(4):177-84. Doi: 10.2519/jospt.1993.17.4.177. PMID: 8467342
- 31.** [D. A. Lake 1](#)
Neuromuscular electrical stimulation. An overview and its application in the treatment of sports injuries
Sports Med. 1992 May;13(5):320-36. Doi: 10.2165/00007256-199213050-00003. PMID: 1565927
- 32.** [L Snyder-Mackler 1](#), [Z Ladin](#), [A A Schepesis](#), [J C Young](#),
Electrical stimulation of the thigh muscles after reconstruction of the anterior cruciate ligament. Effects of electrically elicited contraction of the quadriceps femoris and hamstring muscles on gait and on strength of the thigh muscles.
J Bone Joint Surg Am. 1991 Aug;73(7):1025-36. PMID: 1874764
- 33.** [V Draper 1](#), [L Ballard](#),
Electrical stimulation versus electromyographic biofeedback in the recovery of quadriceps femoris muscle function following anterior cruciate ligament surgery.
Phys Ther. 1991 Jun;71(6):455-61; discussion 461-4. Doi: 10.1093/ptj/71.6.455. PMID: 2034708
- 34.** [A F Anderson 1](#), [A B Lipscomb](#),
Analysis of rehabilitation techniques after anterior cruciate reconstruction.
Am J Sports Med. Mar-Apr 1989;17(2):154-60. Doi: 10.1177/036354658901700203. PMID: 2667374

35. [A Delitto 1](#), [S J Rose](#), [J M McKowen](#), [R C Lehman](#), [J A Thomas](#), [R A Shively](#),
Electrical stimulation versus voluntary exercise in strengthening thigh musculature after
anterior cruciate ligament surgery.
Phys Ther. 1988 May;68(5):660-3. Doi: 10.1093/ptj/68.5.660. PMID: 3258994
36. [I Wigerstad-Lossing 1](#), [G Grimby](#), [T Jonsson](#), [B Morelli](#), [L Peterson](#), [P Renström](#),
Effects of electrical muscle stimulation combined with voluntary contractions after knee
ligament surgery.
Med Sci Sports Exerc. 1988 Feb;20(1):93-8. Doi: 10.1249/00005768-198802000-00014.
PMID: 3257805
37. [T D Sisk](#), [S W Stralka](#), [M B Deering](#), [J W Griffin](#),
Effect of electrical stimulation on quadriceps strength after reconstructive surgery of the
anterior cruciate ligament.
Am J Sports Med . May-Jun 1987;15(3):215-20. Doi: 10.1177/036354658701500304.
PMID: 3303978
38. [I Arvidsson](#), [H Arvidsson](#), [E Eriksson](#), [E Jansson](#),
Prevention of quadriceps wasting after immobilization: an evaluation of the effect of
electrical stimulation.
Orthopedics. 1986 Nov;9(11):1519-28. PMID: 3491982
39. [M C Morrissey](#), [C E Brewster](#), [C L Shields Jr](#), [M Brown](#),
The effects of electrical stimulation on the quadriceps during postoperative knee
immobilization.
Am J Sports Med. Jan-Feb 1985;13(1):40-5. Doi: 10.1177/036354658501300107.
PMID: 3872083
40. [E Eriksson](#), [T Häggmark](#),
Comparison of isometric muscle training and electrical stimulation supplementing
isometric muscle training in the recovery after major knee ligament surgery. A
preliminary report
Am J Sports Med. May-Jun 1979;7(3):169-71. Doi: 10.1177/036354657900700305.
PMID: 313717
41. [A P Verhagen 1](#), [H C de Vet](#), [R A de Bie](#), [A G Kessels](#), [M Boers](#), [L M Bouter](#), [P
G Knipschild](#)
The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for
conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. J Clin Epidemiol. 1998
Dec;51(12):1235-41. PMID: 10086815. Doi: 10.1016/s0895-4356(98)00131-0.
42. [S van Grinsven 1](#), [R E H van Cingel](#), [C J M Holla](#), [C J M van Loon](#)
Evidence-based rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2010 Aug;18(8):1128-44. Epub 2010 Jan 13.
PMID: 20069277, DOI: 10.1007/s00167-009-1027-2.
43. [Gordon AM](#), [Homsher E](#), [Regnier M](#).
Regulation of contraction in striated muscle. Physiol Rev. 2000;80(2):853-924.