

Università degli Studi di GENOVA
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Master
Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici
“Gli effetti dell’immobilizzazione sul tessuto connettivo”
Carena Daniela
Anno scolastico 2005 – 2006
Relatore: Parola Erica

ABSTRACT.....	2
INTRODUZIONE.....	3
METODI.....	4
DISCUSSIONE:.....	5
- CARATTERISTICHE STRUTTURALI DELLA CARTILAGINE ARTICOLARE	
- COMPOSIZIONE DELLA NORMALE CARTILAGINE ARTICOLARE	
- ALTERAZIONI BIOCHIMICHE E MECCANICHE DELLA CARTILAGINE IN SEGUITO A IMMOBILIZZAZIONE: - STUDI SU ANIMALI	
- STUDI SU UMANI	
- C'E' UNA REVERSIBILITA' DEGLI EFFETTI?	
CONCLUSIONI.....	12
BIBLIOGRAFIA.....	14

ABSTRACT

- **OBIETTIVI:** valutare se un periodo di immobilizzazione o di non carico causa degli effetti negativi sul tessuto connettivo e le relative conseguenze che questi comportano nella pratica clinica per ottimizzare un corretto programma fisioterapico
- **RISORSE DATI:** databases: Pubmed, Science direct, Elsevier
- **METODI DI REVISIONE:** studi che si concentrano sugli effetti dell'immobilizzazione sulle caratteristiche morfologiche e biochimiche della cartilagine articolare e dell'osso eseguiti su animali (a partire dall'anno 1995) e i nuovi studi sull'uomo (dal 2002).
- **RISULTATI:** negli animali è stata rilevata un'alterata sintesi dei proteoglicani come anche un tessuto cartilagineo più debole e ammorbidito. Lo spessore generale della cartilagine articolare nel ginocchio è diminuito del 9% dopo 11 settimane di immobilizzazione e si è verificata una conseguente diminuzione del contenuto di acqua e di acido ialuronico. Nell'uomo sono stati rilevati studi su pazienti con lesione al midollo spinale dove sono stati riscontrati diminuzione dello spessore cartilagineo a distanza di 6 mesi dalla lesione e un altro dopo immobilizzazione di 7 settimane con carico parziale con un significativo aumento della debolezza cartilaginea. Un periodo di ri-mobilizzazione è utile, ma non c'è una completa reversibilità degli effetti.
- **CONCLUSIONI:** visto che l'immobilizzazione causa notevoli effetti negativi sul tessuto connettivo, è utile conoscerli e cercare di prevenirli con un corretto programma terapeutico.
- **PAROLE CHIAVE:** immobilizzazione, cartilagine articolare, ri-mobilizzazione.

INTRODUZIONE

I cambiamenti morfologici della cartilagine articolare in seguito ad un periodo di immobilizzazione sono stati enormemente studiati in laboratorio su animali. Queste ricerche hanno dimostrato che l'assenza di carico altera le caratteristiche morfologiche, biochimiche e biomeccaniche della cartilagine articolare. Però simili ricerche sull'uomo sono difficili da eseguire. Con l'introduzione negli studi dell'utilizzo della risonanza magnetica la ricerca ha fatto passi da gigante in quanto la risonanza magnetica permette di misurare il volume tissutale e il minimo o il massimo spessore della cartilagine articolare senza essere invasiva e ciò dà un'idea dell'influenza del non carico e/o la restrizione del movimento in pazienti immobilizzati per un determinato periodo (dopo intervento chirurgico o dopo incidente che ha causato una paraplegia agli arti inferiori). Questi dati ci permettono di attingere notevoli informazioni sulla cartilagine articolare umana e il tempo di comparsa di questi cambiamenti. Questa conoscenza potrebbe aiutare i fisioterapisti per pianificare e ottimizzare un corretto programma riabilitativo dopo un intervento chirurgico o una prolungata restrizione di movimento.

METODI:

- SCOPO: esporre gli effetti negativi che un periodo di immobilizzazione o di non carico causa sul tessuto connettivo con le relative conseguenze.
- RICERCA: databases: Pubmed, Sciencedirect e Elsevier.
- SELEZIONE:

Criteri di inclusione: articoli in lingua inglese, revisioni sistematiche e studi caso-controllo recenti (dal 1995)che si concentrano sugli effetti dell'immobilizzazione sul tessuto connettivo e la reversibilità degli effetti dopo il periodo di immobilizzazione.

Criteri di esclusione: articoli non in lingua inglese, articoli datati prima del 1995, studi che rilevano le differenze tra un periodo di immobilizzazione e uno di trattamento riabilitativo come prognosi per una determinata patologia, studi di cui non fosse possibile leggere l'abstract.

- PAROLE CHIAVE UTILIZZATE PER LA RICERCA: immobilizzazione, cartilagine articolare, effetti negativi, osso.

La struttura della cartilagine articolare cambia a seconda della profondità dalla superficie articolare. Anche se queste variazioni sono continue, per semplicità si divide la cartilagine articolare in 4 zone distinte: la zona tangenziale superficiale, la media o zona di transizione, la profonda o zona radiale e la zona calcificata. La zona superficiale è sottile e mostra un notevole numero di fibre collagene e una minore concentrazione di proteoglicani. Le fibre collagene sono orientate parallelamente alla superficie articolare e i condrociti appaiono appiattiti. La zona media è caratterizzata dal passaggio dall'orientamento orizzontale a quello verticale delle cellule collagene. Le fibre collagene nella zona profonda sono disposte perpendicolarmente alla superficie e le fibrille emergono dalla cartilagine calcificata sottostante a cui sono ancorate. Questo è lo strato dove hanno luogo i processi di rigenerazione cartilaginea. La quarta e ultima zona (quella calcificata) rappresenta il punto di transizione tra la cartilagine articolare e il sottostante osso subcondrale. Le fibre collagene, saldamente fissate all'osso subcondrale, sono assai forti, flessibili, ma non elastiche.

Le fibre collagene e i proteoglicani sono i componenti strutturali della cartilagine ialina che sopportano i meccanismi di stress interni che risultano dall'applicazione di carico sulla superficie articolare. L'orientamento delle fibrille collagene nella matrice superficiale è approssimativamente coincidente con la direzione di scivolamento dell'articolazione. La zona media invece, che è vicina alla zona superficiale, è ricca di cellule ovoidali ed è la zona dove vi è la più alta concentrazione di collagene. Le fibre nella terza zona invece appaiono orientate a random e disperse in modo omogeneo. Nella zona più profonda le fibre si uniscono per formare larghe bandellette fibrose orientate radialmente. Queste bandellette entrano a contatto con l'osso sottostante, attraversano il "tidemark" per formare una trama molto fitta che si fissa al tessuto sottostante. Con "tidemark" viene definito il limite fra cartilagine calcificata e cartilagine non calcificata, detto anche fronte di calcificazione, ed è una zona di estrema importanza a intensa attività metabolica dove vi è un elevato contenuto di fosfoproteine, glicolipidi, fosfolipidi complessi in enzimi che incrementano la concentrazione locale di calcio e fosfati, di ATPasi e fosfatasi alcalina. [9]

COMPOSIZIONE DELLA NORMALE CARTILAGINE ARTICOLARE

La cartilagine è un materiale viscoelastico che manifesta un comportamento correlato al tempo quando è sottoposta a un carico costante. Un'ampia percentuale di matrice extracellulare è composta da collagene, proteoglicani e acqua, con una rada popolazione di cellule. Nella matrice della cartilagine articolare matura le fibre di collagene di tipo II costituiscono il 50% del peso secco, mentre le fibre di collagene del tipo V, VI, IX, X e XI sono presenti in piccola quantità. Il collagene di tipo II esiste in una configurazione a tripla elica, che fornisce la forza di tensione e l'integrità meccanica della cartilagine e agisce come una struttura di riferimento per immobilizzare e trattenere i proteoglicani nella matrice extracellulare. I proteoglicani costituiscono il 12% del peso totale della cartilagine articolare e sono le macromolecole più importanti che occupano gli interstizi all'interno delle fibrille di collagene. I glicosaminoglicani contengono gruppi carbossilici e/o gruppi solfato, la loro carica negativa è in gran parte responsabile dell'elevata affinità per l'acqua manifestata dal tessuto, caratteristica che lo aiuta a resistere al carico di compressione. Inoltre, le adiacenti ramificazioni di aggrecani, con carica negativa, si respingono a vicenda, ciò consente loro di occupare lo spazio più ampio possibile. Queste, a loro volta, intrappolano i proteoglicani all'interno della struttura retiforme del collagene e contribuiscono alla rigidità e alla forza. L'acqua costituisce dal 65 all'80% del peso totale della cartilagine articolare, a seconda dello stato di carico e della presenza o assenza di cambiamenti degenerativi. Grazie alla sua forte affinità con i proteoglicani, a carica negativa, aiuta a sopportare carichi di compressione molto alti quando viene spostata. Questa resistenza al carico dipende dalla pressurizzazione dell'acqua, e sono le dimensioni del poro della matrice, determinate dalla concentrazione dei proteoglicani, a stabilire la permeabilità del tessuto e la sua resistenza di attrito al flusso. L'acqua contribuisce inoltre alla lubrificazione dell'articolazione e al trasporto delle sostanze nutritive. I condrociti occupano all'incirca il 2% del volume totale della cartilagine articolare normale nell'adulto e sono l'unico tipo di cellula al suo interno. Il loro metabolismo è influenzato da fattori del loro ambiente chimico e meccanico, come i mediatori solubili, la composizione della matrice, i carichi meccanici, le pressioni idrostatiche e i campi elettrici. Poiché i condrociti sintetizzano tutte le macromolecole della matrice extracellulare (fibrille di collagene, proteine non collagene e proteoglicani) e gli enzimi degradativi nella cartilagine articolare normale, essi sono importanti nel guidare il rimodellamento e la rigenerazione della cartilagine.[5] Il livello di arrangiamento delle fibre collagene e proteoglicani determinano le funzioni meccaniche della cartilagine. Quando l'equilibrio tra il turnover e la degradazione del collagene e dei proteoglicani scade in direzione della degradazione, i risultati sono la degenerazione della cartilagine articolare e eventualmente l'indebolimento dell'articolazione.[7]

EFFETTI DELL'IMMOBILIZZAZIONE: CAMBIAMENTI MORFOLOGICI E BIOCHIMICI E BIOMECCANICI SULLA CARTILAGINE ARTICOLARE

- STUDI SU ANIMALI

Vanwanseele et al. (2002) hanno raccolto i dati di precedenti studi eseguiti su animali di laboratorio (soprattutto cani) dove la gamba degli animali in questione è stata immobilizzata o da una fasciatura (non rigida) o da un fissatore esterno (rigido) per un certo periodo di tempo. Gli animali usati per il controllo sono stati lasciati liberi di muoversi all'interno delle loro gabbie. Entrambi i gruppi sono stati sacrificati alla fine del periodo di studio e le articolazioni sono state valutate e studiate. Per quanto riguarda i cambiamenti morfologici, la maggior parte degli studi conferma un aumento dello spessore dello strato calcificato di circa il 9% dopo 11 settimane di immobilizzazione (Haapala et al. 1999, Jurvelin 1986) a discapito dello strato non calcificato che invece ha una tendenza a diminuire di circa il 10% (O'Connor 1997). Negli studi di Leroux et al. (2001) invece non sono stati riscontrati segni di cambiamento dopo un periodo di immobilizzazione di 4 settimane sia dal punto di vista strutturale che biochimico. I risultati di numerosi studi sugli effetti dell'immobilizzazione sui componenti biochimici della cartilagine hanno evidenziato una diminuzione del contenuto di acqua all'interno dell'articolazione (Behrens et al 1989, Setton 1996); una diminuzione della concentrazione dei proteoglicani del 50%(Behrens 1989) e dell'acido ialuronico del 30% (Behrens 1989, Haapala 2000),ma uno studio di Muller (1994) non rileva cambiamenti della concentrazione dell'acido ialuronico anche a distanza di 8 settimane dall'immobilizzazione. Purtroppo su questi dati c'è discrepanza e non si può fare un corretto paragone in quanto sono stati utilizzati animali di diversa età e razza. Altri autori hanno studiato il metabolismo della cartilagine dopo l'immobilizzazione e misurato la velocità di sintesi dei proteoglicani. Dai risultati emerge un'alterato meccanismo di sintesi con diminuzione della velocità di circa il 40% (Behrens, Palmoski 1980). La velocità della sintesi dei proteoglicani è molto sensibile all'ambiente fisico-chimico dei condrociti, quindi entrambi gli autori hanno postulato che i condrociti rispondono ai cambiamenti indotti dal non carico e dal non uso e rimodellano la matrice extracellulare. [9] In un recente articolo è stato confermato che i condrociti perdono la loro capacità di mantenere la struttura e la funzione della cartilagine e rispondono con un aumento dell'espressione del gene Mcl-1 che rappresenta una meccanismo di prevenzione delle cellule morte. In questo modo i condrociti di un'articolazione immobilizzata provvedono ad una buona strategia di difesa per impedirne la morte e la successiva degenerazione cartilaginea. [7] Inoltre oltre ad un'atrofia cartilaginea, un periodo di immobilizzazione causa anche un'atrofia dell'osso subcondrale (osteopenia) e dei muscoli periarticolari (debolezza e perdita di tono muscolare)[1]. Per quanto riguarda gli effetti sull'osso è stato condotto uno studio su ratti di Uusitalo et al del 2005 in cui è stata immobilizzata a 70 ratti la gamba con un gesso in estensione per tre settimane e 70 sono stati lasciati liberi. Dopo il

periodo di studio è stata misurata la differenza tra i 2 gruppi ed è stato riscontrato nel gruppo immobilizzato una perdita del 20% della circonferenza dell'osso corticale che biomeccanicamente causa un decremento del 34% del movimento angolare dell'osso e un altro decremento del 68% della rigidità dello stesso. Inoltre è stato riscontrato una perdita del 4,3% della densità minerale dell'osso immobilizzato (per questo motivo è stato utilizzato il termine osteopenia come perdita dell'osso per spiegare uno degli effetti dell'immobilizzazione). Inoltre lo studio mostra che l'osteopenia causata dall'inattività fisica riduce o ritarda la capacità rigenerativa dell'osso.[8].

- STUDI SULL'UOMO

In mancanza di un metodo di studio della cartilagine articolare accurato, riproducibile e non invasivo, è difficile avere dei dati significativi sugli effetti dell'immobilizzazione sull'uomo. Ma con l'introduzione della risonanza magnetica questo è stato reso possibile a causa dell'alto contrasto sui tessuti molli e dell'opportunità di valutare la superficie totale dell'articolazione. [9]

Molto interessante è lo studio condotto da Vanwanseele et al. (2002-2003) su pazienti con lesione traumatica del midollo spinale, in cui le articolazioni delle estremità inferiori sono soggette ad assenza di carico e restrizione del movimento per lunghi periodi di tempo. Utilizzando la risonanza magnetica in 3 dimensioni è stato possibile esaminare la cartilagine articolare del ginocchio dei pazienti e determinare il tempo di cambiamento dei tessuti a diversi tempi dalla lesione (a 6, a 12 e a 24 mesi). I dati raccolti sono stati paragonati con quelli risultanti da giovani volontari in salute. Un progressivo assottigliamento della cartilagine umana compare in assenza di condizioni di carico normale e di movimento. A 6 mesi dalla lesione, i cambiamenti più significativi rispetto allo spessore cartilagineo furono riscontrati a livello mediale della tibia, mentre lateralmente non furono rilevati sostanziali cambiamenti, ma la tendenza a diminuire è evidente. Questi risultati combaciano con quelli riportati da studi precedenti su animali. [10] Gli stessi autori confermano la riduzione della cartilagine articolare in un altro studio longitudinale a 12 mesi dalla lesione dove riportano una riduzione annuale dello spessore cartilagineo superiore al 10% in tutti i compartimenti del ginocchio. Inoltre hanno notato che la restrizione del movimento e il non carico hanno effetti più severi sul mantenimento del volume e dello spessore cartilagineo rispetto a quello osservato durante la progressione dell'osteoartrosi. [11] Una significativa diminuzione dello spessore della cartilagine articolare, del 2,9% nella rotula e del 6,6% nella parte mediale della tibia, è stata dimostrata anche da Hinterwimmer et al. (2004) i quali hanno studiato gli effetti dell'immobilizzazione dopo un periodo di carico parziale di durata di 7 settimane dopo un intervento chirurgico all'anca. Il carico parziale ha causato anche una riduzione dell'11% della circonferenza della coscia del muscolo quadricipite. Gli stessi sostengono che la perdita dello spessore della cartilagine articolare è

paragonabile a quella annuale osservata in pazienti con osteoartrosi.[3] Huldemaier et al (2001) hanno esaminato dei volontari dopo un periodo di 6 settimane di non carico completo e di restrizione dei gradi di flessione di ginocchio da 0° a 30°. Anche loro hanno riscontrato una diminuzione dello spessore cartilagineo del 14% sulla cartilagine rotulea del lato immobilizzato e non cambiamenti significativi alla cartilagine tibiale. E al tempo stesso hanno riscontrato una diminuzione della circonferenza del quadricipite del 36%.[2]

C'E' UNA REVERSIBILITA' DEGLI EFFETTI?

Dopo aver esaminato gli effetti negativi dell'immobilizzazione sul tessuto connettivo ci si chiede se periodi di immobilizzazione seguiti da ri-mobilizzazione dell'articolazione siano in grado di restituire tutti le proprietà strutturali e biochimiche perse e riportarle a dei valori normali. [6] Su questo argomento in letteratura c'è molta controversia. Setton sostiene che successivamente con il periodo di ri-mobilizzazione si recupera l'80-90% delle proprietà (quindi non c'è una completa reversibilità). [6] Brandt invece sostiene che c'è una completa reversibilità degli effetti in quanto l'immobilizzazione esaurisce la matrice dei proteoglicani, ma non danneggia irreversibilmente il network cartilagineo (come succede nell'osteoartrosi). Inoltre i nuovi proteoglicani che sono stati sintetizzati in abbondanza dopo il periodo di immobilizzazione rimangono nella matrice extracellulare e restituiscono alla cartilagine nel periodo di ri-mobilizzazione le sue proprietà biomeccaniche. Però l'autore sostiene che una riabilitazione con carichi eccessivi successiva al periodo di immobilizzazione può portare ad una condropatia cronica e infatti definisce clinicamente i pazienti sofferenti non di "osteoartrosi post-traumatica", ma di "osteoartrosi post-riabilitazione" come conseguenza dei carichi eccessivi per ripristinare il carico completo su una situazione di atrofia cartilaginea prima che i proteoglicani nella matrice extracellulare abbiano avuto il tempo sufficiente per rifornire la cartilagine al fine di proteggere i condrociti dal danneggiamento meccanico. [1] Kiviranta et al (1994) in accordo con Haapala et al. (1999) hanno valutato che 15 settimane di ri-mobilizzazione dopo un periodo di 11 settimane di immobilizzazione è sufficiente per il completo recupero del contenuto dei glicosaminoglicani nella maggior parte dei componenti del ginocchio, ma non nella zona periferica del condilo femorale. Inoltre Haapala sostiene che un programma di 50 settimane di ri-mobilizzazione non ripristina completamente la rigidità indotta dall'immobilizzazione.[2] Per quanto riguarda la reversibilità dell'osso sono stati fatti degli studi in tal proposito. Ijiri (1995) ha studiato sui topi la reversibilità della massa ossea (a 10 e a 20 settimane) dopo un periodo di immobilizzazione di 18 settimane che ha causato una perdita sia del numero delle trabecole che formavano l'epifisi e la parte corticale dell'osso sia un assottigliamento delle stesse. La perdita di osso è stata parzialmente recuperata dopo 10 settimane di ri-mobilizzazione, ma la massa ossea era ancora troppo bassa rispetto agli animali di controllo alla fine dello studio. Dopo 20 settimane di ri-mobilizzazione è aumentata l'ampiezza trabecolare, ma il numero delle trabecole non è aumentato durante la ri-mobilizzazione (massa ossea -34% rispetto al gruppo di controllo). Perciò gli autori concludono che dopo 20 settimane di ri-mobilizzazione c'è stato un parziale recupero della massa ossea, in quanto la ri-mobilizzazione può solamente aggiungere osso alla superficie già esistente, ma non rende un ambiente abbastanza anabolico per ricostruire le trabecole. [4] Uusitalo et al. sostengono che applicare il carico subito dopo il periodo di immobilizzazione stimola i condrociti e gli osteoblasti alla produzione di matrice extracellulare

cartilaginea e di osso,ma che questa risposta non può completamente restaurare la massiccia perdita d'osso avuta nel periodo di non carico. [8]

CONCLUSIONI

Nella pratica clinica l'immobilizzazione è spesso necessaria in ortopedia. Gli effetti negativi sulla cartilagine articolare sono notevoli. Dagli studi su animali è stata rilevata un'alterata sintesi dei proteoglicani come anche un tessuto cartilagineo più debole e ammorbidito. Lo spessore generale della cartilagine articolare nel ginocchio è diminuito del 9% dopo 11 settimane di immobilizzazione e si è verificata una conseguente diminuzione del contenuto di acqua e di acido ialuronico [9]. Da studi su umani è stata riscontrata diminuzione dello spessore cartilagineo a distanza di 6 mesi dalla lesione su pazienti con lesione al midollo spinale [10] e un significativo aumento della debolezza cartilaginea dopo immobilizzazione di 7 settimane con carico parziale [3]. Un periodo di ri-mobilizzazione può essere utile, ma sulla reversibilità degli effetti c'è molta controversia tra gli autori [2]. La reversibilità dei cambiamenti del tessuto connettivo dipende sia dalla durata del periodo di immobilizzazione e successiva ri-mobilizzazione che dal grado di restrizione del movimento. Alcuni studi su animali (Leroux) hanno evidenziato che non sussistono ancora dei cambiamenti sullo spessore dello strato calcificato della cartilagine a distanza di 4 settimane dall'immobilizzazione. [9] Perciò è molto importante valutare quale sia il momento giusto per intervenire e con quale programma riabilitativo.

Negli studi di Vanwanseele sui pazienti paraplegici, dove si è riscontrata una notevole atrofia cartilaginea, i soggetti ricevevano un programma standard di riabilitazione che include mobilizzazione passiva, idroterapia e training cardiovascolare. E' possibile che i cambiamenti dell'atrofia cartilaginea possano essere molto più devastanti in assenza di qualsiasi terapia. Gli autori consigliano questo tipo di terapia in quanto può essere importante dopo un intervento ortopedico che induca un periodo di immobilizzazione in cui uguali misure sono state prese per evitare l'atrofia cartilaginea, la perdita di competenza meccanica e i cambiamenti associati dell'articolazione [11]

Nello studio di Hinterwimmer, non sono stati rilevati incrementi o decrementi nel volume o spessore della cartilagine del ginocchio contro-laterale che è stato soggetto ad un aumento del carico durante le 7 settimane. Perciò questi dati indicano che la cartilagine inizia il processo verso l'atrofia in assenza di stimolazione meccanica. Questi risultati hanno una notevole importanza per i programmi clinici di riabilitazione dopo operazioni ortopediche. E in particolare sollevano la questione su quali condizioni permettono una reversibilità dei cambiamenti dello spessore della cartilagine articolare. [2]. Gli studi futuri dovrebbero concentrarsi su quali di questi cambiamenti sono reversibili, quali sono i tempi di carico richiesti per recuperare questi cambiamenti e dove la cartilagine è più vulnerabile agli insulti meccanici dopo periodi di immobilizzazione parziale o completa. [3] Questo è un argomento ancora in discussione e in cui c'è ancora troppa controversia in letteratura che sarebbe utile da esaminare e approfondire in quanto darebbe un grosso aiuto alla

riabilitazione per impostare un corretto programma riabilitativo in tutti quei traumi di tipo ortopedico e non che concernono un periodo di immobilizzazione di una o più articolazioni.

- [1] Kenneth D. Brandt, *Response of joint structures to inactivity and to reloading after immobilization*, , Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care & Research), (2003);49,2:267-271.
- [2] F. Eckstein, M. Huldermaier and R.Putz, *The effects of exercise on human articular cartilage*, J. Anat. (2006); 208, 491-512. [SR]
- [3] S. Hinterwimmer, M. Krammer, M. Krotz, C. Glaser, R. Baumgart, M. Reiser, And F. Eckstein, *Cartilage atrophy in the knees of patients after seven weeks of partial load bearing*, Arthritis and Rheumatism, (2004);50,8:2516-2520.
- [4] K. Ijiiri, W.S.S.Jee, Y.F.Ma and Z.Yuan, *Remobilization partially restored the bone mass in a non-growing cancellous bone site following long term immobilization*, Bone (Supplement) (1995); 17, 4: 213S-217S.
- [5] D.W. Jackson, M. J. Scheer and T.M.Simon, *Cartilage substitutes: overview of basic science and treatment options*, J. Am Acad. Orthop. Surg (2001); 9:37-52.
- [6] L.A.Setton, V.C. Mow, F.J. Muller, J.C. Pita and D.S. Howell, *Mechanical behaviour and biomechanical composition of canine knee cartilage following periods of joint disuse and disuse with remobilization*, Osteoarthritis and Cartilage (1997) 5, 1-16.
- [7] G. Trudel, H. Uthoff and O. Laneuville, *Knee joint immobility induced Mcl-1 gene expression in articular chondrocytes*, Biochemical and Biophysical Research Communications (2005); 333,1: 247-252.
- [8] H. Uusitalo, J. Rantakokko, E. Vuorio and H.T.Aro, *Bone defect repair in immobilization-induced osteopenia: a pQCT, biomechanical, and molecular biologic study in the mouse femur*, Bone (2005); 36, 1: 142-149.
- [9] B. Vanwanseele, E. Lucchinetti and E. Stussi, *The effect of immobilization on the characteristics of articular cartilage: current concepts and future directions*, Osteoarthritis and Cartilage (2002) 10, 408-419.[SR]
- [10] B. Vanwanseele , F. Eckstein, H. Knecht, E. Stussi and A. Spaepen , *Knee cartilage of spinal cord-injured patients displays progressive thinning in the absence of normal joint loading and movement*, Arthritis and Rheumatism, (2002);46,8:2073-2078.
- [11] B. Vanwanseele , F. Eckstein, H. Knecht , A. Spaepen and E. Stussi , *Longitudinal analysis of cartilage atrophy in the knees of patients with spinal cord injury*, Arthritis and Rheumatism, (2003);48,12:3377-3381.