

Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу



Назив студијског програма: Машинско инжењерство

Ниво студија: Основне академске студије

Модул: Информатика у инжењерству

Предмет: Архитектура рачунарских система

Број индекса: 704/2015

Тамара И. Ђорђевић

**Примена електростимулације код зарастања
костију
завршни рад**

Комисија за преглед и одбрану:

1. Проф. Др Јасна Радуловић - ментор

2. _____

3. _____

Датум одбране: _____

Оцена: _____

Предмет рада

У оквиру овог дипломског рада кандидат треба да проучи препоручену, као и ширу литературу која се односи на процес зарастања прелома кости различитим техникама електричне изложености. На бази усвојеног знања кандидат треба да обради неинвазивне и инвазивне методе електростимулације на процес зарастања прелома, објаснити њихове карактеристике и направити поређења.

Препоручена литература:

- [1] Behari, J. (2009). Bioelectric Phenomena: Electrostimulation and Fracture Healing. In *Biophysical Bone Behaviour: Principles and Applications*. John Wiley & Sons, 173-237.
- [2] Gupta, T.D., Jain, V.K. and Tandon, P.N. (1991) Comparative study of bone growth by pulsed electromagnetic fields. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 29, 113–120.
- [3] Bassett, C.A.L. (1965) Electrical effects in bone. *Scientific American*, 213, 18–25.

Крагујевац, 19.09.2017.год.

ментор:
Проф. др Јасна Радуловић

Резиме

Разматра се процес зарастања прелома кости различитим техникама изложености на основу ефеката директне, индиректне електричне и магнетне стимулације. Електростимулација се може применити неинвазивном или инвазивном методом. Неинвазивна метода користи екстерно израђене уређаје који се постављају споља око прелома и који генеришу слабу електричну струју унутар циљног места. Постоје три врсте неинвазивних стимулатора раста костију: пулсирајуће електромагнетно поље, капацитивне спојнице и ултразвучно лечење прелома који стимулишу природан процес излечења. Инвазивна метода захтева хируршко постављање уређаја на месту прелома, који користи сталне изворе једносмерне струје.

Кључне речи: електростимулација, електромагнетно поље, прелом кости, лечење прелома

Abstract

The healing process of bone fracture into a different of techniques based on the effects of exposure to direct, indirect electrical and magnetic stimulation is being reviewed. Electrostimulation can be applied by non-invasive or invasive methods. The non-invasive method uses externally produced devices that are positioned from the outside around the fracture and generate a low electric current within the target site. There are three types of non-invasive bone growth stimulators, a pulsating electromagnetic field, capacitance couplings, and ultrasonic fracture treatment that stimulate the natural healing process. The invasive method requires the surgical setting of the device at the fracture point, which uses permanent constant direct current sources.

Keywords: *electrostimulation, electromagnetic field, bone fractures, fracture healing*

Саджај

1. Увод	1
2. Биофизика прелома	2
2.1 Механизми прелома костију	2
2.2 Механичка стимулација за унапређење поправке прелома	2
3. Лечење прелома костију	4
3.1 Хистолошки преломи	4
3.2 Модел ћелијског низа за поправку или ремоделирање кости	6
4. Електромагнетно поље и зарастање прелома	7
4.1 Методе зарастања кости	7
4.2 Стимулација сталним једносмерним изворима струје	9
4.3 Пулсирајућа електромагнетна поља	12
4.3.1 Физички принцип генерације и интеракција пулсирајућег електромагнетног поља	12
4.4 Индуктивни спој	15
4.5 Капацитивна спојница радио-фреквентна реакција костију	16
4.6 Механизам деловања	17
4.7 Просторна усклађеност	18
5. Ултразвук и зарастање костију	19
5.1 Ултразвучно слабљење	20
5.2 Мерења на људској тибији	20
5.3 Модели мерења	21
6. Анализа односа сигнала према шуму за електромагнетно поље, ултразвук и потенцијал генерисаног напрезања сигнала	22
6.1 Уједињени преломи	22
7. Ниска потрошња хелијум - неонског ласерског зрачења у лечењу костију	24
8. Друге технике: употреба наночестица	26
9. Закључак	27
10. Референце	28

1. Увод

Коштано ткиво располаже сопственим електричним својствима, која се значајно мењају код различитих повреда и обољења. Електричне особине коштаног ткива одржавају његов састав и утичу на процес коштане регенерације. Електростимулација може бити искоришћена у циљу корекције електричних параметара коштаног ткива нарушених повредом или обољењем. Научници су показали да је могуће стимулисати коштано зарастање захваљујући постојању пиезоелектричног ефекта. Пиезоелектрични ефекат је појава електричних потенцијала у костима након оптерећења, које изазива продукцију новог коштаног ткива, тежећи да се одупре оптерећењу [1].

Када је кост подвргнута механичком напору, део енергије се конвертује у друге облике и на крају расипа у виду топлоте. Кости убрзано расту са повећањем снаге расипања, оптималне вредности се постижу при 35 μW . Ово је манифестација чињенице да се кост може третирати као биогенератор. Тренутно, две основне могућности су предложене да би се објасниле реакције кости на спољашње стимулаторе. Једна хипотеза претпоставља да притисак који се преноси кроз ткиво до површине ћелије или њеног продужетка производи деформацију коју апсорбује ћелија. Друга опште прихваћена хипотеза тврди да механички напон генерише електрични сигнал, који покреће касније догађаје. Ова хипотеза се заснива на чињеници да су у кости, која је изложена механичким силама, електрични сигнали произведени од стране пиезоелектричног ефекта или стриминг потенцијала или електрицитета (да електрична струја утиче на раст костију и регенерисање) [2].

Гледано у том контексту, иницијативе су усмерене ка разумевању механизма раста костију под утицајем спољне стимулације. То подразумева да се у реакцији на стимуланс који се примењује интерно или екстерно кост прилагођава да задовољи захтеве ситуације. Од тада, су експерименти на животињама и људима изведени су са различитим степеном успеха. Све промене у условима средине (унутрашњим и спољашњим) се сматрају стимулансима који се претварају у електрични стимуланс. Ово заузврат делује на ћелије, узрокујући да се оне размножавају и формирају задебљања.

2. Биофизика прелома

2.1 Механизми прелома костију

Јачина костију зависи од особина њеног састава и структуре. Генетске информације у остеобластима (ћелије које граде коштаног ткиво) углавном одређују својства коштаног састава, укључујући крутост, крајњу чврстоћу и густину. Ове особине се не мењају због година, болести, пола и врсте. На макроскопском нивоу степен оштећења је једва видљив. Пре него што се појави велика пукотина иако је механичка, функционалност значајно измењена током ранијих фаза. Пошто је механички активирана, остеогенеза (процес настанка и формирања костију) је повезана са стопом, нивоом и трајањем формирања костију које може бити излечено [1].

Прелом костију настаје услед дејства силе на кост јаче од њене чврстоће, при чему долази до прекида континуитета коштаног ткива, као и до превазилажења граница његове природне еластичности. Постоје два главна узрока који доводе до прелома: спољни удар узрокован, на пример, падом, или преломи који се јављају "спонтано" због мишићне контракције без траума. Други је прилично уобичајан код старијих људи са остеопорозом (губитак коштане масе). Када дође до прелома кости, снабдевање крви до одвојених судова престаје и остеоцити у непосредној близини ових судова одумиру. Врста прелома која се често дешава под нормалним оптерећењем које делује на кост, која је претходно ослабљена болешћу или због старости се обично назива патолошки прелом [2].

Други тип прелома настаје због замора. Кости често трпе више мање стална оптерећења током дужег временског периода. Клинички гледано, ово се зове стресни прелом. Такође се јавља на нижем нивоу активности код костију које су ослабљене остеопорозом (губитак коштане масе), посебно у позном добу када обнављање кости готово престаје [3].

2.2 Механичка стимулација за унапређење поправке прелома

Одавно је познато да је обнављање и формирање костију контролисано физичким и биохемијским факторима. Механичка оптерећења, стварају динамички јаке кости, а такође могу да играју важну улогу при контролисању коштане масе и чврстоће [4].

Претпоставља се да кост садржи сензоре у ћелијама, вероватно остеоците који прате механички стрес и активирају адаптивне биолошке процесе како би се регенерисала кост. Може се претпоставити да су остеоцити распоређени у мрежи широм коштаног ткива. Спољашње механичко оптерећење се преноси кроз ткиво при чему сваки остеоцит осећа посебне механичке сигнале. Након процене сигнала остеоцити стимулишу групу остеобласта (ћелије које граде коштано ткиво) [5].

На свакој локацији коштаног ткива, целокупна стимулација је процењена и коштана маса прилагођена према величини. Овај процес се наставља док се не успостави равнотежа између спољних оптерећења и коштане масе. Одсуство овога доводи до смањења формирања кости. Количина стимулација примљена од стране основних вишећелијских јединица зависи од растојања између остеоцита и локација ћелија. Механичка стимулација може изазвати зарастање прелома [6].

Најефикаснија могућност за одржавање или побољшање обнове кости може бити успостављена, за лечење различитих прелома нарочито код пацијената са недовољним остеогеним потенцијалом који се приписује било локалним или систематским факторима. Када су механизми за формирање ткива на ћелијском нивоу добро дефинисани, могу се развити физиолошки услови како би се постигло исто формирање задебљања и ефекат регенерације кости без механичких интервенција које су тешке за управљање под неповољним условима. Међутим, перистално и ендостално задебљање и формирање нове кости, је често зависно од стања оптерећења и последичног покрета на локацији прелома присутно код специфичних метода имобилизација [7].

Механички напон смицања који је стимулисан у оба система изазива транскрипциону активацију путем посебног фактора везујући положаје који функционишу као елементи реаговања на напон смицања. На месту прелома, чини се да је оптимални ниво механичког оптерећења пут за брзо и ефикасно излечење [8].

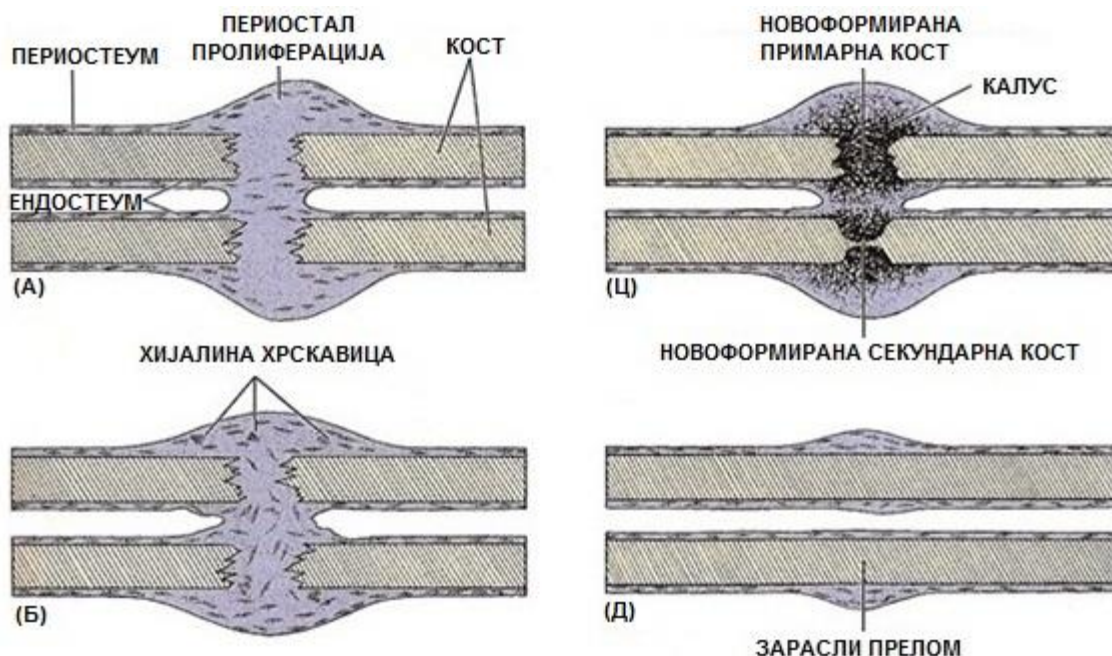
3. Лечење прелома костију

Лечење прелома може бити подељено у две групе: примарно (основно) и секундарно. Примарно зарастање је такав облик зарастања кости без стварања коштане масе јер у њему долази до примарне осификације (претварање хрскавице у кост) између фрагмената. Овакво зарастање је могуће код хируршког лечења, нпр. код остеосинтезе (спајање костију). Секундарно зарастање прелома је природни начин санације кости када фрагменти нису у стању потпуног мировања већ су међусобно помични. У овом облику зарастања долази до стварања масе која повезује два фрагмента (одломка). Већина прелома се лечи секундарним лечењем које обавља много темељнији посао замене старе и оштећене кости [9].

3.1 Хистолошки преломи

Како остеогенеза (процес настанка и формирања костију) повећава особине материјала, оптерећење по јединици површине се смањује, а напрезање може пасти испод границе. Сасвим је вероватно да је ова реакција активирана и контролисана, електромеханички, кроз преношење механичке енергије у електричну енергију и обрнуто. Хрскавичасто задебљање се формира на прелому, а затим замени новом кости током процеса ендохондралног окоштавања.

Унутар мембранска ткана кост је произведена директном диференцијацијом матичних ћелија у остеобласте и изгледа да је суседна са сваком страном места празнине, напредујући до центра задебљања. Истовремено, на центру задебљања, хрскавица се формира хондрогенезом осим на месту одмах поред празнине где је стабилност и даље веома ниска, а висок однос померања спречава диференцијацију ћелија. Окоштавање се наставља све док се хрскавица не замени са кости и коштани мост не окружи празнину прелома, постижући добру стабилизацију и довољну чврстину. Када је прелом потпуно стабилизован, мезенхимне ћелије почињу да насељавају празнину. Када је празнина окоштала, адаптација прелома почиње постепено како би се обновила оригинална унутрашња структура и облик (ремоделирање унутрашње и спољне кости). Последња фаза је много дужа од претходне [10].



Слика 1 Регенерација фрактуре кости формирањем новог коштаног ткива кроз перисталне и ендосталне пролиферације ћелија [11]

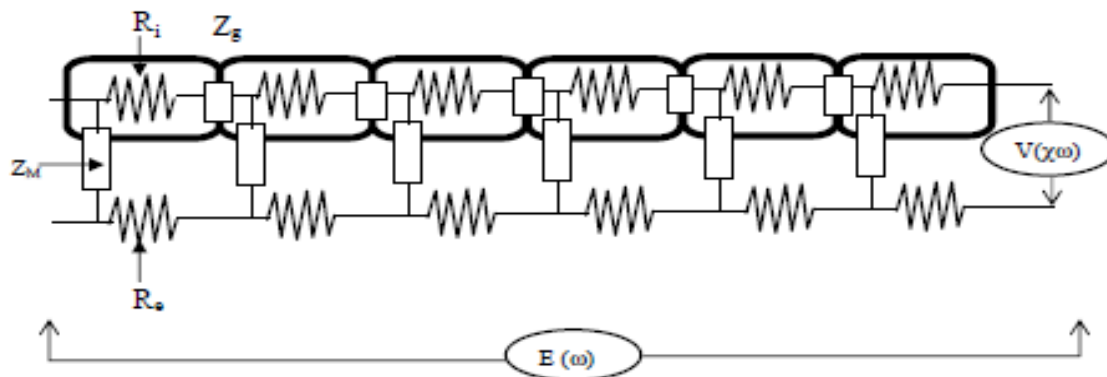
Постоје три развојне карактеристике процеса зарастања прелома упална, ресорпциона и ремоделирајућа које се посматрају у низу. Током упалне фазе (дан 1 и 3 након настанка прелома), периosteум (површински слој кости) се згушава на удаљености од око 0.5 mm са места прелома и настаје ширење периосталних ћелија. У поправној фази (дана 5-10), формирање унутар мембранске кости посматра се у периосталној области. Петог дана, хипертрофични хондроцити се појављују поред кортикалне кости. Десетог дана, задебљање прелома расте и васкуларне шупљине почињу да нападају задебљање. У фази ремоделирања (дана 14-21), посматра се нова трабекуларна формација од стране ендохондралног окоштавања. Количина задебљања прелома слаби четрнаестог дана. Двадесет првог дана задебљање пролази кроз даље преправке. Фрагмент је на крају уједињен и простор коштане сржи се регенерисао (слика 1) [11].

У хистолошке карактеристике и функције хрскавичастог задебљања код прелома кости су сличне онима из секундарне хрскавице. Успешан исход лечења прелома, где се коштаног ткиво раслојава како функционално тако и просторно, је илустрација комуникације између ћелија. Секундарно зарастање прелома има услове који могу да се преклапају у одређеној мери, укључујући упалу задебљања, диференцијацију, окоштавање и ремоделирање. Многи аутори су такође користили рачунарске моделе (углавном

засниване на коначним елементима) за процену локалних напора и напрезања током различитих фаза зарастања прелома, пошто постоје експериментални докази да диференцијација ткива зависи од механичког сигнала [12].

3.2 Модел ћелијског низа за поправку или ремоделирање кости

Битан услов за екстерни сигнал $E(t)$ како би се постигао физиолошки значајан биолошки ефекат, је да мора бити изнад интензитета електричне активности и изнад термалног шума. Електромагнетно поља $E(t)$ мора имати потребну амплитуду (S) и мора бити у жељеном фреквентном опсегу како би се остварио утицај на кинетичке процесе, попут транспорта јона у присуству термалних снага шума. Овај ефекат се може разумети уколико се стимулација примени на ћелијски низ. Комуникација између ћелија се може моделирати електричним колом са расподељеним параметрима које је показано на слици 2 [13].



Слика 2 Модел низа ћелија са расподељеним параметрима низа ћелија [13]

Сигнал $V(x, \omega)$ при чему је x положај а ω фреквенција, слаби дуж ћелијског низа и његовим поређењем са напоном термалног шума одређујемо да ли ћелије ткива могу да детектују сигнал електромагнетног поља [14].

4. Електромагнетно поље и зарастање прелома

Познавање варијација електричних карактеристика кости током раста (старост и физичка активност) и атрофије (губитак мишићне активности и имобилизација) има потенцијалног значаја за разумевање динамике ремоделирања кости и контроле раста костију применом електричних поља. Потенцијалне опасности повезане са електричним и магнетним пољима, на изузетно ниским фреквенцијама, су тема многих расправа. Martin и сарадници су испитали ефекте електричног поља примењеног на остеобласте (ћелије које граде коштано ткиво). Пронашли су да након двадесет четири сата третмана постоји значајно повећање у производњи остеокалцина (коштаног протеина) и азот оксида. Такође је примећено да капацитивно спрегнута електрична поља убрзавају умножавање ћелија. Даље се сугерише да су остеобласти (ћелије које граде коштано ткиво) осетљиви на електричну стимулацију, што резултира побољшањем биоминерализације [15].

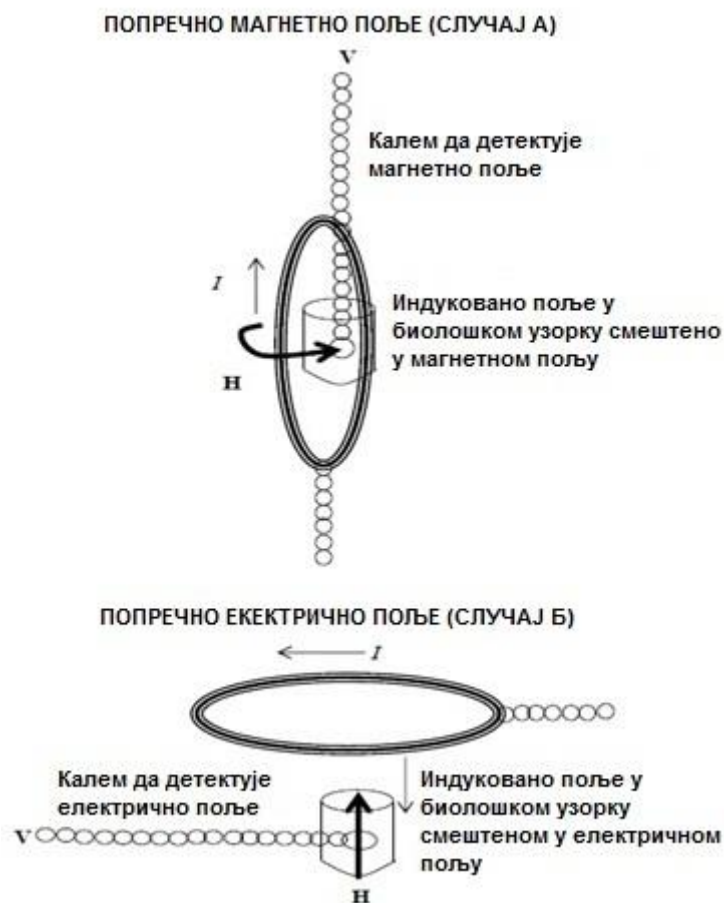
Разна пулсирајућа електромагнетна поља унапређују формирање кости што је показано у клиничким студијама прелома. Важан ефекат је да се смањи ресорпција остеокласта (коштане ћелије које разлажу коштано ткиво) кости. У суштини, зарастање прелома се наставља дуж два различита пута унутар мембранским окоштавањем и ендохондралним окоштавањем. Током процеса лечења, дешавају се разни ћелијски и биохемијски процеси, раслојавање на хондрогене или остеогене ћелије и производња протеина [16].

4.1 Методе зарастања кости

До данас је утврђено на основу експеримената са животињама, да разне врсте клиничких стимулуса производе позитивне резултате код зарастања костију. Ово је последица чињенице да ћелијске реакције на датој врсти енергије (електромагнетна енергија) је специфична за ткиво и доводи до зарастања прелома [17].

Експериментална истраживања су спроведена на основу ефеката директне, индиректне електричне и магнетне стимулације код нормалних и абнормалних костију. Електромагнетно неинванзивно поље ниског интензитета, ултразвук и механичка оптерећења (напором генерисани потенцијали) су показали да убрзавају регенерацију кости. Капацитивно спајање помоћу електрода постављених на кожи, стимулација једносмерном струјом користећи имплантиране електроде и електромагнетна стимулација

користећи временски варирајућа магнетна поља су три технике које се често користе за убрзавање регенерације прелома костију. Показало се да електрична поља и струје стимулишу процес. Слика 3 а. и 3. б приказују генерални поступак за производњу и примену електромагнетног поља [18].



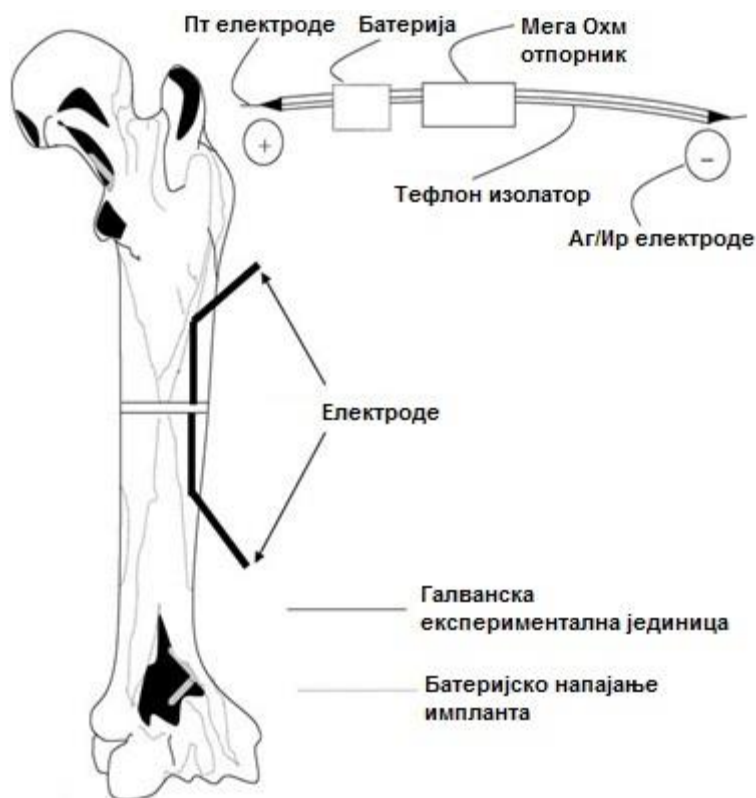
Слика 3 Начин производње, мерења и промене електромагнетне стимулације. Диспозиција пулсирајућег електромагнетног поља генерише калеме, узорке ткива и флуксометра (мерење магнетног флукса): случај а – попречно магнетно поље, случај б – попречно електрично поље [18]

Истражена је хипотеза да се применом електричних и магнетних поља утиче на раст и регенерацију кости и хрскавице. То се види из ових запажања, електрична енергија без обзира да ли је константна једносмерна струја, пулсирајућа једносмерна струја или магнетно индукована струја може стимулисати остеогенезу (процес настанка и формирања костију). Међутим, још увек се истражује, који облик електричне енергије је најефикаснији за те сврхе и зашто [19].

4.2 Стимулација сталним једносмерним изворима струје

Електрични потенцијал на површини дугих костију утиче на прелом. Позитивно наелектрисана дијафиза (део дуге кости између две јабучице) док прелом постаје електро негативан, довела је до ефекта директне струје. Зарастање прелома уз коришћење убачених електрода може да створи спајање, што је у основи инвазивна метода (Слика 4). Електроде се обично користе за лечење прелома јер густа мека ткива окружују коштану структуру. Користе се електроде од нерђајућег челика. У складу са горе наведеним, познато је да се кост прилагођава својој архитектури како би на најбољи начин обављала своје функције. Pawluk и Becker су пријавили да се повећана остеогенеза (процес настанка и формирања костију) може "активирати" слабом електричном струјом. Слабе директне струје пропуштене кроз електроде производе раст костију. Забележено је да је у случају зечева пролазак једносмерне струје ($\sim 15 \mu\text{A}$) између електрода, близу прелома указује на могућност убрзаног раста костију [20].

При техници спољашње физичке стимулације (неинвазивна метода), електроде се користе за унапређење зарастања прелома, јер је коштана структура окружена густим меким ткивом. Првобитно, електроде од нерђајућег челика за администрацију једносмерне или наизменичне струје имплантиране су да унапреде регенерацију кости. Међутим, мање реактивни материјали као што су платина или титанијум су заменили челик као изабране електроде. Levy је користио транскортикални модел у којем су електроде уведене кроз мале рупе у меуларни канал дуге кости да би се стимулисало формирање костију. Ови експерименти имају тенденцију да дају збуњујуће резултате, чак и под контролисаним условима, јер многе животиње имају тенденцију да спонтано поправе таква оштећења брзо са обилним ендосталним и периосталним задебљањем. Након тога, директна струја је примењена на коштану оштећења код људи [21].



Слика 4 Стимулација пласманом електрода у разломљену кост користећи стимулацију једносмерном струјом [20]

У овој поставци импулсна електрична поља имају стопу понављања од 1,5 импулса у секунди. Сваки појединачни пулс састоји се од позитивног дела широког 65 μs и негативног дела широког 195 μs . Ова техника захтева хируршку имплантацију струје кроз подкожне путеве, који омогућавају да електроде буду близу погођеног места због унапређења раста нове кости. Код зарастања прелома кости се затим стабилизују унутрашњим плочама и вијцима или интрамедуларним клиновима или је уд имобилизован помоћу спољног гипса. Његове друге предности су у томе што омогућавају потпуни ослонац тежином, користи се преносива опрема и не захтева да се пацијент придржава. Стимулација електричном струјом даје значајно повећање при формирању нове кости и већу механичку јачину зарастања. Делотворност електричне стимулације обрнуто је сразмерна величини празнине и величини прелома кости [22].

Примена једносмерне струје на кост је покушај да се стимулише регенерација кости у циљу повећања нормалног излечења од стране два фактора. Употреба компјутерског програма за процену новоформиране кости у различитим фазама после стимулације

једносмерном струјом, указује да електрична стимулација приказује лечење поломљене кости када се истовремено примењује током активационог периода. Резултати студије El-Nakima и сарадника се слажу са онима које су пријавили Tis и сарадници, који су утврдили да електрична струја може да измени састав регенерисане кости [23].

Cane и сарадници сугеришу да би електрична поља могла да убрзају процес зарастања кроз унапређење ензимске активности регенерисаног ткива. Електрична стимулација може да утиче на спољно задебљање (периостално), интермедуларно задебљање и кортикално задебљање као резултат остеобластичне стимулације. Коштане ћелије реагују на електромагнетни стимуланс модулирањем активности више примарних активатора као што су хормони, фактори раста и механичке силе [24].

Проток флуида може одиграти значајну улогу не само у различитим аспектима коштаног материјала (као што је минерализација), него и код електромеханичких својстава костију. Математичка анализа електричних поља унутар костију индукованим напонским таласима производи обично таласе електричне стимулације. Хипотеза заснована на додели различитих тежина на различитим фреквенцијама, предложена је на основу остеогених одговора. Користећи ове хипотезе пронађене су ефективне вредности електричног поља у различитим системима [25].

Ефективно електрично поље је главни параметар који је одговоран за остеогенезу (процес настанка и формирања костију). Изложеност одређеним нискофреквентним електричним пољима може побољшати клинички исход остеонекрозе (труљење костију) јабучице бутне кости изменом процеса регенерације. Регенерацијом костију обично управља карактеристични електрични сигнал. Ниска фреквенција електричног сигнала смањује губитак коштане масе. Електрично поље ниске фреквенције може довести до повећања крвних судова и регенерацију костију [26].

Експериментални модел је осмишљен за лечења тибие код одраслих паса. Двострука проба је извршена да би се проценио начин коришћења стимулације једносмерном струјом код овог модела. Стимулација производи статистички значајно убрзање зарастања кости на четири недеље у експерименталном моделу. Ово истраживање је показало да је електрична стимулација костију сигурна и повећава формирање костију. Предност коришћења електрода у коштаном ткиву је да они могу бити уметнути директно или близу подручја која убрзавају раст костију [27].

Аутори су открили да мање или веће струје од произведеног ефекта могу довести до оштећења ћелија. Такође, потребан је модалитет за оптималне резултате. На пример врсте и величине електричне стимулације и густине примењене струје. У случају евентуалне примене на великим људским костима, више електрода ће бити потребно да се произведе клинички значајно највећи део калуса, у разумном временском периоду. Поступак је хируршки усвојен али и клинички неприхватљив. Материјали електрода (платина, нерђајући челик) су у блиском контакту са ћелијама. Под овим условима неки ефекат електролиза (анализа која се врши помоћу електричне струје) може развити отровне јоне који ће се изградити у ванћелијском окружењу. Због ових недостатака у процедури, усвојене су друге методе које су у суштини неприхватљиве [28].

4.3 Пулсирајућа електромагнетна поља

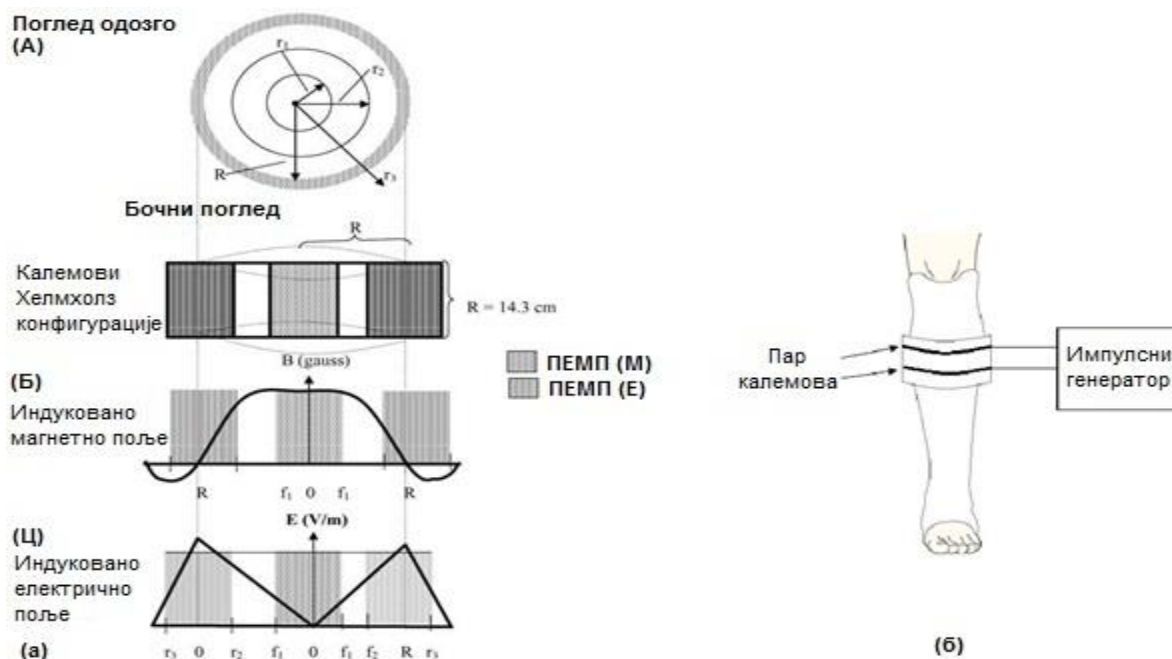
Нека стимулација раста костију се јавља са одабраним шемама таласа, укључујући синус таласе и употребу ултразвука. Индукција струје у кости није само метода да се спречи губитак функционалне некоришћености, већ изазива ново формирање кости. Стопа зарастања од 24 акутних прелома са пулсирајућом асиметрично једносмерном струјом је пријављено да је 30% брже него у контролној групи. Kruse и Kuhlencordt су користили електромагнетно индуковану струју да лече фрактуре. Ниске фреквенције наизменичне струје и електрична поља такође се успешно користе за раст костију [29].

4.3.1 Физички принцип генерације и интеракција пулсирајућег електромагнетног поља

Када се проводник, као што је жица, помера кроз статичко магнетно поље, због релативног померања производи струју. Количина произведене струје зависи од јачине поља (x) и стопе релативног померања. Пошто ћелије и ткива такође имају ограничену проводљивост, биће произведене индуковане струје, које су углавном јонске природе. Струје које су изазване на биолошком узорку временом варирају на магнетно поље (тј. индуктивне спојнице). Са овим струјама је повезано електрично поље (e), које постоји у ваздуху, тангенцијално на магнетно поље (B) флуksа линија. Биолошки материјали који приказују претежно јонску проводљивост су погођени углавном од стране електричног поља који је саставни део компоненте и различитог магнетног поља. Овај случај позиционирања биолошких материјала у магнетном пољу постаје значајан, јер електрично

поље настаје као функција растојања. Усвајањем одговарајућег дизајна калемова, могу се креирати магнетна поља у мањој или већој хомогености (слика 5а и б). Такви калемови се називају "Хелмхолз-појачање" које одликује равномерна дистрибуција магнетног флукса линија у оквиру обима. Пулсирајуће струје испоручене од електрода разликују се од једносмерне струје. Када је електрична микро ћелија модификована од неелектрично хемијске капацитивне спојнице, једна врста ефекта постоји ако је поље статично а други ако је поље динамично [30].

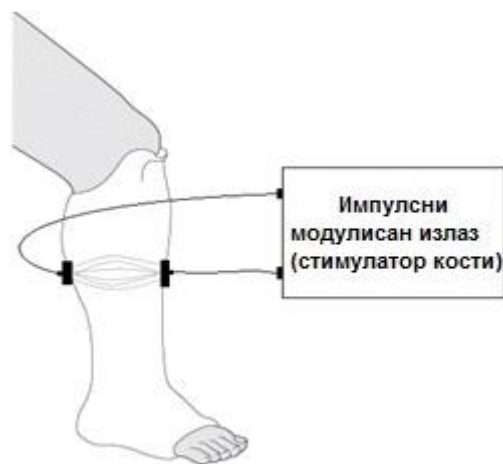
Даље, ако је поље динамично, различити резултати могу се очекивати у зависности од карактеристика импулса као што су амплитуде, облик и трајање. Биолошка умешаност електричних струја изазвана пулсирајућим електромагнетним пољима, далеко превазилазе оне сталне струје (испоручене електродама), јер су два битна система другачија. Индуктивни пар импулсно електромагнетних поља производи електричну струју у ткиву у одсуству електрода [31].



Слика 5 (а) (А) Поглед одозго и бочни поглед на апарат пулсирајућег електромагнетног поља израђен од концентричних луцил цилиндара. Калемови су распоређени у конфигурацији (Б) Шематски приказ индукованог магнетног поља преко хоризонталне осе апарата пулсирајућег електромагнетног поља. (Ц) Шематски приказ индуковане електричног поља преко хоризонталне осе апарата пулсирајућег електромагнетног поља (б) Електромагнетни калемови повезани са генератором импулса (индуктивна спојница) [30]

Апарати пулсирајућег електромагнетног поља носе широк опсег фреквенција које заузимају дискретни део доњег краја електромагнетног спектра. Типично, ови таласни облици су асиметрични, двофазни и квази-правоугаоног или квази-троугластог облика и имају различите амплитуде. Обрасци се знатно разликују од уобичајних акција потенцијала који се јављају у нервима, скелетног или срчаног мишића и прилично се разликују од синусних таласа (нпр. далеководи). Параметар сигнала пулсирајућег електромагнетног поља утиче на сигнал ефикасности рефлектограма ткива, индукованих пулсирајућих електромагнетних поља у распону трајања од 50 до 100 μ s. Време успона у одговору на пулсирајуће електромагнетно поље варира између фреквенција у микросекунди до неколико милисекунди, што је једнако фреквенцијама у распону од неколико стотина Hz до преко 1 MHz. Goodman и Henderson су потврдили да су ефекти пулсирајућег електромагнетног поља термални, јер нису могли да открију протеин топлотног шока [32].

Пулсирајуће електромагнетно поље показује веома селективни биолошки ефекат. Када живи систем и време различитог магнетног поља на које су оне изложене, на одговарајући начин одговара. Кључ њиховог коришћења лежи у све већој могућности дефинисања обрасца (на пример амплитуде, фреквенције и оријентације). Ове методе користе чињеницу да понашање кости може да се измени импулсом електромагнетских поља за производњу остеогенезе (процес настанка и формирања костију). Индуктивна метода, углавном уведена од стране Bassetta, Pawluka и Pilla, користи пулсирајућа електромагнетна поља за производњу електричне струје у ткиву без постављања електрода. Метода се заснива на одговарајућем избору електричних таласних облика, који селективно могу повећати или смањити садржај калцијума у хондроцитама. Правилним избором параметара импулса (на пример амплитуда, време успона, облик, трајање и понављање), могуће је произвести фреквенцију која се подудара са ефектима резонанце. Селективна акција није могуће са директном струјом. Штавише, биолошки ефекти (остеогенеза) импулсног електромагнетног поља нису просторно ограничени као што су они са електродама једносмерне струје [33].



Слика 6 Постављање плоча кондензатора на кожи/гипсу за импулсне радио фреквенције на пољу спајања прелома [33]

4.4 Индуктивни спој

Ранији уређаји су развијени тако да генеришу таласне форме које би симулирале стрес генеришући сигнал у кости. Ово ће захтевати вишефреквентни сигнал са прилично великом компонентом на ниском крају фреквенције. Изабрани индуковани параметри таласних форми су на основу природних сигнала сличним пиезоелектричном ефекту присутним у костима. Одговарајућа таласна форма може повећати или смањити садржај калцијум хондроцита [34].

Gonzalez-Riola и сарадници подвргнули су женке пацова Хелмхолз електромагнетним пољем 24 сата дневно на 30 дана и упоредили резултате са одговарајућом контролом. Ови аутори нису пријавили значајну разлику у телесној тежини, дужини бутне кости, тежини и расту дебљине хрскавице. Ови резултати указују да су електромагнетна поља овог типа смањила формирање кости и повећали коштану ресорпцију погађајући развој костију пацова. У овој методи комора је дизајнирана са намотајима у Хелмхолз конфигурацији који су повезани са генератором сигнала и појачивачем [35].

Међутим, други аутори су пријавили супротне налазе. Систем ремоделирања кости може да се активира да максимално реагује на фреквенције периодичног извора која ради на приближно 0,7Hz. Општеприхваћен приступ издваја да ће интензитет ниске фреквенције електромагнетних поља примењен преко екстремитета изазвати напоне

углавном произведене од стране деформација у кости. Раст кости код паса је електрично стимулисан слабом струјом између убачених електрода и на тај начин узрокује убрзано зрастање прелома. Забележено је да електрична поља контролишу развој ткива. Такође је утврђено да пулсирајућа струја стимулише раст костију. Пулсирајуће струје, постају важне када могу бити индуковане неинванзивно. Импулси магнетних или електромагнетних поља такође стимулишу друга ткива [36].

Коришћење пулсирајућих електромагнетних поља је сада успешно успостављена за клиничку употребу. Индуктивна метода има предност зато што је ванболничка и неинвазивна метода. Међутим, она има одређене недостатке не дозвољава потпуно оптерећење тежином на доњим екстремитетима у гипсу и опрема није преносива за спајање дугих костију. У овом поступку, магнетна поља могу се обликовати тако да локализују струје које се јављају у запремини проводника [37].

4.5 Капацитивна спојница радио-фреквентна реакција костију

Електрична својства костију у високо фреквентним границама ($>1\text{MHz}$) добили су оскудну пажњу. Вероватно зато што фреквенције физиолошког односа падају у изузетно ниским фреквентним границама. Они управљају биолошким процесима у костима и ткивима у целини. Излагање узорка кости УВ зрачењу значајно утиче на величину фреквенције и развија диференцијалну технику за мерење електричних и диелектричних својстава кости једносмерном струјом до 1.0MHz . Пронађена је значајна зависност специфичних отпорности на фреквенцију [38].

Ако се фреквентни сигнали примењују споља на месту прелома костију они могу утицати на брзину зрастања. Високо фреквентна стимулација (радио фреквенција) кости која користи кондензатор плоче, није покушавана, осим неких напора. Очигледно, за оптимизацију ефекта електростимулације, карактеристике о природној појави електромеханички индукованих сигнала унутар ткива и конфигурација његовог електричног поља са и без електричне стимулације је потребна. Електростимулација која користи такав метод је приказана на слици 6 [39].

Капацитивно спојени метод користи временски варирајуће електрично поље у делу кости који се налази између плоча кондензатора. Величина пратећег временски варирајућег магнетног поља је мала и може се занемарити. То је у супротности са методом индуктивног споја где временски варирајуће магнетно поље производи примарни ефекат, а

електрично поље производи секундарни ефекат у ткивима. Капацитивна спојница је ефективнија за производњу електричног поља у кости. Може да покрије велику површину прелома. Уређај је преносив, може да ради на батерије и ради под условима ношења тежине и може да се примени преко гипса [40].

4.6 Механизам деловања

Стимулација узрокована пулсирајућим електромагнетним пољем, усвајањем не инвазивне методе вероватно ће пореметити ток флуида у кости и самим тим утицати на процес излечења кости. Реакција на пулсирајуће електромагнетно поље је специфична у ткиву и ћелији. Предуслов за ефективну електростимулацију је знање о облику таласа и структури ткива. Регенерација прелома је компликован, вишестепени процес који се завршава потпуним структурним и функционалним обнављањем обухваћене кости [41].

Зарастање прелома је блиско понављању формирања ембрионалне кости и стога сугерише да су исти фактори раста укључени у поправку оба прелома. У испитивањима на животињама, трагови су открили да коштани морфогенетички протеини имају доминантну улогу регулисања фактора раста и диференцијације током процеса зарастања прелома. Показало се да различита пулсирајућа електромагнетна поља промовишу формирање кости *in vivo* (ендохондрално окоштавање) и у клиничким студијама прелома, нису јединствени. Пулсирајуће електромагнетно поље може да делује при смањењу ресорпције кости и да одржава коштану масу [42].

Претпоставља се да, током регенерације прелома, коштани морфогенетички протеини укључујући остеогене протеине делују на ћелије, узрокујући њихову пролиферацију (множење ћелија) и касније разликовање хрскавице и кости. Активност алкалне фосфатазе игра важну улогу у калцификацији. Њена активност је корисна као маркер остеобласта (ћелије које граде коштану ткиво). Ефекат електричне стимулације на активност алкалне фосфатазе у ткиву је такође био пријављен. Уопштено, процес регенерације зависи од дотока крви [43].

Ijiri и сарадници су објавили да електрична стимулација повећава ток крви кроз ткиво, као и пропустљивост крвних судова. Током електричне стимулације потискује остеогенезу (процес настанка и формирања костију) да би извршили против упалне ефекте. На основу ових резултата је закључено да електрична стимулација у присуству реактивних ћелија доводи до унапређења остеогенезе (процес настанка и формирања костију). Неки *in*

in vitro експерименти су дали индиректан доказ да ћелијска пролиферација (множење ћелија) унапређује електромагнетну стимулацију. Насупрот томе, неки in vitro експерименти су сугерисали да је пролиферација ћелија потиснута електромагнетном стимулацијом. Да би се проценили ефекти електричне стимулације на ћелије, неопходно је испитати ефекат електричне стимулације у унапређењу ширења остеобласта in vivo [44].

4.7 Просторна усклађеност

Иако механизам интеракција ћелија електромагнетним пољем није у потпуности познат, хипотезе могу бити изграђене на рачун топлотног поља (који може изазвати осцилације у температури) које игноришу ћелије. У датом тренутку, вредност (јачина и правац) поља термалне буке у било ком тренутку је међусобно повезана са вредношћу на другим локацијама. Осцилације у густини, покренуте термички локализованим пуњењем (ендогеним пољем термичког шума) су просторно неповезане на удаљености већој од неколико нанометара [45].

Две могућности које треба испитати су: да ли више ћелија треба истовремено стимулирати или да постоји скуп рецептора на свакој ћелији који мора бити изазван како би се произвеле биохемијске реакције. Прва хипотеза вишећелијске стимулације је развијена од стране Weavera и Astumiana и даље разрађена од стране Gaileya. Основа за то су да је потребна комуникација међу групама ћелија, да би се промене функционисања ћелија десиле. Спојеви празнина између суседних ћелија су предложене као механизам, којим су ћелије спојене тако да постоји "појачавање" из подстицајне енергије поља. Друго објашњење ослања се на просторну повезаност поља. Услов да многи рецептори преко површине ћелија истовремено буду активирани спречава случајно активирање појединих рецептора од погрешне ћелијске реакције. Овај услов доводи до просторне усклађености у електромагнетном пољу уколико се појави ћелијска реакција [46].

5. Ултразвук и зарастање костију

Behari и Singh су испитали простирања ултразвука *in vivo* у костима и тиме мерили слабљење и опуштања на време. Техника еластичних таласа је коришћена за процену механичке особине људске тибие. Неколико радника који проучавају својства ултразвука у кости, су покушали да направе разлику између етапа лечења прелома мерењем промене брзине. Ова мала разлика у брзини се лако може пренети на разлику у дужини путање таласа. Из ових запажања се чини да је могуће користити таласе карактеристичне за мерење коштане масе уз помоћ неких од параметара које су од клиничког интереса [47].

Механичке вибрације у облику ултразвука подстичу регенерацију костију и доводе до феномена остеогенезе (процес настанка и формирања костију) и укључене су у стимулацији ангиогенезе (раст нових крвних судова). Ова запажања могу бити од пресудног значаја у помагању да се објасне вредне клиничке улоге терапијског опсега ултразвука у промовисању ангиогенезе (раст нових крвних судова), лечења меког ткива и кости. Промене у механичким својствима кортикалне кости могу се користити за процену крутости прелома. Овај однос између брзине и еластичности показује појаву остеопорозе (губитак коштане масе). Велика промена у односу на полазно мерење на нетакнутој кости пожељна су када се користе сигнали амплитуде као потенцијални параметар за праћење излечења у дугим костима [48]. Ултразвучна брзина даје:

$$v = \sqrt{E/\rho}$$

где је E Јангов модул и ρ је густина.

Са једноставним лечењем, упркос неким почетним варијацијама у резултатима за контролу тибие, брзина се потом стабилизује на константној вредности. Резултати за прелом тибие упоредиће се са оним резултатима контролисане тибие како лечење напредује, али у време клиничких веза и даље постоји изражена разлика између резултата контроле прелома тибие. Резултати показују да је прелом непотпун или тако блиско усклађен да минимално утиче на пренос ултразвука преко прелома. Ниски интензитет импулса ултразвука може да покаже остеогени ефекат који се односи на лечење прелома. Повољни ефекти ниског интензитета импулсног ултразвука такође су виђени у *in vitro* студији и у сложенем зарастању прелома [49].

Крутост костију, које је мерило квалитета костију, има већи клинички значај него процена минералне коштане количине у процени прелома и процењује се резонантном

фреквенцијом. У лечењу костију, остеогенеза (процес настанка и формирања костију) и ангиогенеза (раст нових крвних судова) је од суштинског значаја. Простагландини су неопходни за индукцију формирања кости и ремоделирање од механичког стимуланса. Поред тога, азот оксид је потребан за механички индуковано формирање кости. Азот оксид као простагландин може такође играти важну улогу у коштаном ремоделирању јер има утицај на активности остеокласта и остеобласта [50].

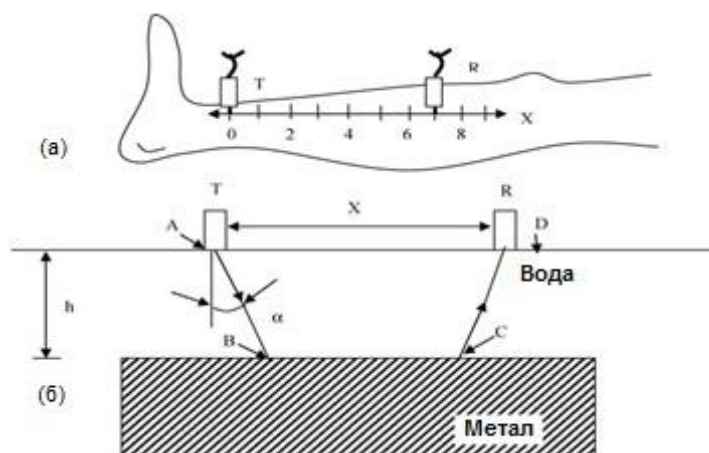
Неке стимулације раста костију изгледа да се јављају са другим таласним шарама, укључујући синусни талас са употребом ултразвука. Његова просечна сила пријављује да је знатно мања од прага за формирање кости, па је зато неефикасна у стимулисању ремоделирања. Ови налази указује на то да су терапеутски ефекти повезани преко механичког у електрични излаз. Ово контролише ћелијску функцију. Ултразвук ниског интензитета импулса је предложен да се побољша лечење прелома стимулацијом екстрацелуларног протеина [51].

5.1 Ултразвучно слабљење

Густине вредности се добијају помоћу архимедовог закона. Међутим, ове мере могу бити непоуздане уколико се велика пажња не узима у обзир који искључује све узорке из ваздуха. Природа ултразвучног слабљења механизма код порозних материјала је предмет расправе. Два модела су предложена, један заснован искључиво на вишеструко растурање, а други водећи рачуна о вискоеластичним механизмима. Биот теорија третира слабљење као последицу од вискозних сила које настају кад се течност помера, кроз порозне матрице [52].

5.2 Мерења на људској тибији

Предајник (Т) притиснут је на медијалне стране тибије код скочног зглоба и стално је фиксни на тој позицији. Пријемник (R) се затим ставља на медијалну страну у различитим познатим растојањима (X) од предајника (слика 7a). За сваку позицију пријемника, време путање ултразвучних импулса је напоменуто и може се добити графикон удаљености са временом простирања, што се може утврдити линеарно. Из ових мерења брзина ширење ултразвука може бити изведена. Коришћењем нагиба за израчунавање брзине искључује временско кашњење због меких ткива [53].



Слика 7 Размножавање и мерење параметара ултразвука [53,54]

5.3 Модели мерења

За процену утицаја дебљине меког ткива које се налази изнад костију, може се користити модел који се састоји од металне плоче постављене у резервоар за воду (слика 76). Висина воде изнад плоче (h) се може мењати, као и удаљеност (X) између претварача. Брзина ултразвука у води је 1500 ms^{-1} , као код меког ткива, док је у металу 5570 ms^{-1} . Предајник и пријемник чувају фиксно растојање, додирујући водену површину. Промена висине воде изнад металне плоче, намењена је да симулира утицај на густину меког ткива при мерењу преноса ултразвука. Од тог броја, линеаран однос између времена ширења и висине воде се посматра. Код одређене висине воде, изнад које се појављује време распрострањања које је константно, значи да талас путује само кроз воду [54].

За *in vivo* мерења коштане масе, показан је висок степен тачности. Добро је познато да је мерење минералног садржаја кости у лумбалном делу кичме веома репродуктиван. Изглед минералне густине подлактице је под утицајем на месту мерења (дисталне или ултрадисталне), а пошто се мери мождана кост одељак не пружа начин за откривање ране фазе погоршања кости. За лечење минералног садржаја је можда најтачније мерење коштаног садржаја кости, јер је далеко мање погођена дебљина. Смањена маса је само један од неколико фактора познатих да утичу на крхкост костију [55, 56].

6. Анализа односа сигнала према шуму за електромагнетно поље, ултразвук и потенцијал генерисаног напрезања сигнала

Електромагнетно поље и сигнали ултразвука имају клинички значајан утицај на зарастање костију, иако степен њиховог утицаја остаје да се утврди. Интензитет коришћених сигнала не изазива физиолошки значајан пораст температуре у циљне области ткива. Биоефекти из слабих сигнала електромагнетног поља узроковане су временом које варира кроз електрично поље $E(t)$, индуковано из било ког примењеног времена магнетног поља $B(t)$. Такве студије разматрају обадва електромагнетна и механичка сигнала и указују на могућност јединственог механизма за биоефекте из електромагнетног поља, ултразвука и потенцијала генерисаног напрезања сигнала [57].

Показано је да електрични и механички сигнали имају заједничке карактеристике таласног облика на месту третмана и стога могу да испоруче сличне дозе електричном стимулацијом. Оне су индуковане у временском року варирањем магнетног поља, у случају терапеутских уређаја или ток потенцијала у случају механичких сигнала. Затим се предлаже да време варира кроз унутрашње електрично поље. Из времена које варира као промена у механичком окружењу ремоделирања кости, може деловати као подстицај раста зависно од дозе [58].

Да би се то проценило, сваки од ових таласа је примењен на моделу низа ткива ћелија. Округли модели ћелија за сигнале топлотног шума су груби и не представљају геометријску комплексност електромагнетног поља. Повезивање ћелија у ткивима, осетљивост на електромагнетно поље или механичких сигнала се одређује кроз геометрије и електричне карактеристике. Подељени параметар може бити тачна представа електричног понашања низа ћелија, у поправљању и преобликовању коштаног ткива [59].

6.1 Уједињени преломи

Повремено, фрактуре костију не зарастају у нормалном временском периоду и захтевају неку врсту интервенције док се заврши процес регенерације. Ово стање се обично назива разједињени прелом. Најчешћа метода лечења разједињења у кости је калем операција. У овом поступку, кост је узета са неког другог места у телу пацијента и хируршки имплантира у разједињено место [60]. Металне шипке или плоче на костима

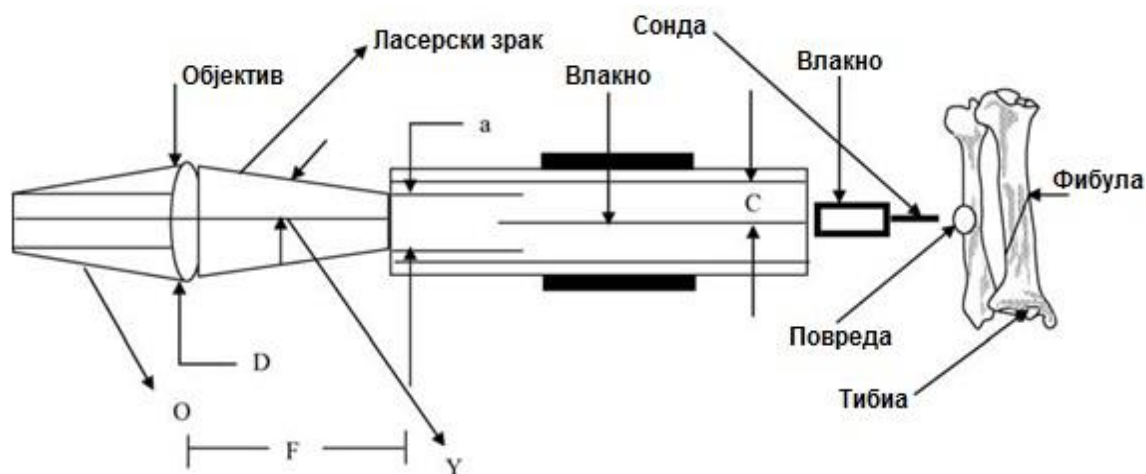
такође могу да буду везани вијцима за врхове сломљених костију. Око 5% дугих прелома костију не прати нормално лечење и процес оздрављења. Главна примена пулсирајућег електромагнетног поља је у ортопедији у лечењу разједињених прелома костију, са стопом успешности од 80% за тибие [61].

Техника ултразвука лако се користи али није дуготрајна. Она упоређује резултате од напукле и здраве кости. Ово има ту предност да су резултати довољни за пацијента, али недостатак је да уколико резултати нису исти од клиничких, лечење се може продужити дуже него што је потребно. Брзина ултразвука зависи од механичких особина, а не крутости прелома. Када се резултати слажу, очекује се да својства зоне ремоделирања лома јесу сличне онима из здравих кости [62].

Међутим, када би се десило асиметрично премошћивање прелома, тада би резултати ултразвука били исто као да се догодило потпуно премошћивање. Физичка својства ниског интензитета ултразвука имају ограничене карактеристике. Ефекат који се може најбоље приказати на стимулацији више површних структура. За прелом тибие показују лечење са великим количинама калуса (коштана маса која поново спаја поломљену кост) који се развио на површини, где се примењује ултразвук сонда. Велика количина калуса показује да стимулативан ефекат ултразвука није локализован, већ се пропагира у биолошким ткивима прелома [63].

7. Ниска потрошња хелијум - неонског ласерског зрачења у лечењу костију

Ниска енергија ласерског зрака се пријављује да контролише лечење прелома костију (слика 8). Утврђено је да ниско енергетско ласерско зрачење модулира различите процесе, у различитим биолошким системима. Ласерска енергија фотохемијске природе и енергије, се апсорбује унутар ћелија и претвара у метаболичку енергију [64].



Слика 8 Третирање повреде кости ниским нивоом ласерског зрачења [64]

Yaakobi, Maltz и Oron су закључили да поред директних мерења брзине и обима обрачуна на месту повреде, ниска енергија ласерског зрачења изазива двоструко повећање стопе регенерације костију у кортикалном делу тибие у експерименталном моделу пацова. Овај феномен потврђује присуство знатно већег броја (2,2 пута) активних остеобласта (ћелија које граде коштано ткиво) на повређеној локацији [65].

Предлаже се да диференцијација (раздвајање услед насталих разлика) остеобласта на остеоците, касни због ласерског зрачења и остаје активна дужи временски интервал у повређеној зони. Можда постоји могућност да ласерско зрачење такође промовише ново формирање крвних судова на месту повреде, које је од суштинског значаја за регенерацију костију. Овај феномен се јавља током регенерације скелетног мишића. Разни биостимулаторни ефекти слабе енергије ласерског зрачења. Стимулативни механизам ниске енергије ласерског зрачења на кости није у потпуности истражен и разумљив.

Остеобласт као ћелија може лучити остеобластичне диференцијације (раздвајање услед насталих разлика) *in vitro*. Истраживачи су истакли да је повећање чворова у кости резултат деловања фактора по принципу раније насталих ћелија [66].

Осим тога, ласерско зрачење у ранијим фазама значајно стимулише већи број и већу површину коштаних нодула (чворова) који су развијени у посуди 21 дан. Међутим, ови ефекти нису могли бити пронађени после зрачења. Ово сугерише да је улога ласерског зрачења двострука: један је стимулација ћелијске пролиферације (множење ћелија дељењем), а други је стимулација ћелијске диференцијације (раздвајање услед насталих разлика). Ово резултује повећањем броја више диференцираних остеобластичних ћелија и повећања формирања кости. Обе формације костију имају улогу стимулације и могу бити изложене ласерским зрачењем само код незрелих ћелија [67].

8. Друге технике: употреба наночестица

Разне баријере постоје код употребе фармацеутских агенаса за стимулисање новог формирања кости. Прво, средства могу изазвати неспецифично формирање кости у областима које нису пожељне. То је због тога што се ови агенси често испоручују на неспецифичне начине (као што кроз уста, директно кроз крвоток). Друго, ако је достављена локално то јест у ткиво око подручја мале густине костију, они могу бити расути у околном ткиву, што вероватно може да ограничи свој потенцијал за формирање кости у циљним областима (слабе остеопорозне кости). Из тих разлога, нанотехнологија је распоређена да развије нове системе лекова који се посебно везују за остеопорозне кости (смањене густине кости). Индукција наночестица је у суштини процедура која утиче на мале количине и мале микроструктурне функције [68].

Конкретно, неоргански биоразградиви наноматеријали биће функционализовани, са биоактивним хемикалијама као што су коштани морфогенетски протеин-2 који се везују за кост са малом масом. Такве биолошки активне групе могу бити постављене на спољашњој површини наночестица система, коришћењем различитих техника (као што је ковалентно везивање). Након лепљења посебно код остеопорозних кости, наночестице система ће код биоактивних једињења локално повећати коштану масу. На крају, створиће се спољни слој од уграђених наночестица система. Које имају различите стопе биодеградације, за ослобађање регенерације костију у разним временским размацима. Ово ће се омогућити не само за брзо формирање костију него за дугорочну регенерацију кости. Метод има својствене недостатке у разликовању остеопорозне (смањене густине кости) од здраве кости и самим тим процесом, стопе раста ће остати неизвесна. Muller-Mai и сарадници су тестирали нано - апатит (минерал) и органске нано - апатит импланте ин vivo. Из њихових резултата се може видети да су обадва материјала погодна за замену кости и ослобађања лека, као што су антибиотици, фактори раста или друге супстанце [69].

9. Закључак

Многи истраживачи су показали да кост генерише електрични потенцијал као одговор на механичко напрезање и да примене специфичних типова малих електричних струја може стимулирати формирање кости. Електрична енергија без обзира да ли је константна једносмерна струја, пулсирајућа једносмерна струја или магнетно индукована струја може стимулирати процес настанка и формирања костију.

Данашња примена електромагнетне енергије за потребе зарастања прелома кости су на неки начин наставак концепта пиезоелектричности. До данас, утврђено је да разни животињски експерименти, усвајањем различитих модела и под разним клинички стимулираним условима, производе позитивне резултате. Ово настаје због чињеница да је ћелијска реакција на електромагнетну енергију специфична за ткиво, која доводи до зарастања прелома. Сигнали електромагнетног поља и ултразвука имају клинички значајан утицај на регенерацију костију.

Многи аутори су такође користили рачунарске моделе (углавном засниване на коначним елементима) за процену локалних напора и напрезања током различитих фаза зарастања прелома, пошто постоје експериментални докази да диференцијација ткива зависи од механичког сигнала.

Последњих година постигнути су одлични резултати применом електро стимулације код зарастања прелома. Стимулација лечења ткива електромагнетним пољем и регенерација је сада добро призната терапеутска област медицине, која има предности при лечењу јер нема ризика од инфекција. Већина расположивих података о истраживањима су на животињама мада су пријављени и неки успеси и на људима. То је зато што је клиничко испитивање и реализација изложености електромагнетним пољем није лако.

10. Референце

- [1] Johnson, L.C. (1964) Morphologic analysis in pathology: The kinetics of disease and general biology of bone, in *Bone Biodynamics* (ed. W.M. Frost), Little, Brown, Boston, MA, p. 543.
- [2] Zioupos, P. and Currey, J.D. (1998) Changes in the stiffness, strength and toughness of human cortical bone with age. *Bone*, 22(1), 57–66.
- [3] Jepsen, K.J., Goldstein, S.A., Kuhn, J.L. et al. (1996) Type-I collagen mutation compromises the post-yield behavior of Mov13 long bone. *Journal of Orthopaedic Research*, 14, 493–499.
- [4] Mann, V., Hobson, E.E., Li, B. et al. (2001) COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *The Journal of Clinical Investigation*, 107, 899–907.
- [5] Martini, L., Giavarest, G., Fini, M. et al. (2003) Effect of extracorporeal shock wave therapy on osteoblast like cells. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 413, 269–280.
- [6] Brighton, C.T. (1984) The semi-invasive method of treating nonunion with direct current. *The Orthopedic Clinics of North America*, 15, 33–45.
- [7] Claes, L.E. and Heigele, C.A. (1999) Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *Journal of Biomechanics*, 32, 255–266.
- [8] Bodamyali, T., Bhatt, B., Hughes, F.J. et al. (1998) Pulsed electromagnetic fields simultaneously induce osteogenesis and upregulate transcription of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in rat osteoblasts in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 250, 458–461.
- [9] Einhorn, T.A. (1998) The cell and molecular biology of fracture healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 355, S7–S21.
- [10] Yamagiwa, H., Tokumaga, K., Hayami, T. et al. (1999) Expression of metalloproteinase-13 (collagenase-3) is induced during fracture healing in mice. *Bone*, 25(2), 197–203.
- [11] Gerling, J.A., Sinclair, P.M. and Roa, R.L. (1985) The effect of PEMF on condylar growth in guinea pig. *American Journal of Orthodontics*, 87, 211–223.

- [12] Ament, Ch. and Hofer, E.P. (2000) A fuzzy logic model of fracture healing. *Journal of Biomechanics*, 33, 961–968.
- [13] Cane, V., Zaffe, D., Cavani, F. et al. (1996) PEMFs modulate the enzymatic activity during the bone repair process. *Bone*, 19, 1338.
- [14] McCann, J., Dietrich, F., Rafferty, C. and Martin, A.O. (1993) A critical review of the genotoxic potential of electric and magnetic fields. *Mutation Research*, 297, 61–96.
- [15] Martini, L., Giavarest, G., Fini, M. et al. (2003) Effect of extracorporeal shock wave therapy on osteoblast like cells. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 413, 269–280.
- [16] Yamagiwa, H., Tokumaga, K., Hayami, T. et al. (1999) Expression of metalloproteinase-13 (collagenase-3) is induced during fracture healing in mice. *Bone*, 25(2), 197–203.
- [17] Chao, E.Y.S., Inoue, N., Kou, T.K.K. and Kim, Y.H. (2004) Biomechanical considerations of fracture treatment and bone quality maintenance in elderly patients and patients with osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 425, 12–25.
- [18] Kuiper, J.W., Van Kuijk, C., Grashuis, J.L. et al. (1996) Accuracy and influence of marrow fat on quantitative CT and dual energy X-ray absorptiometry measurements of the femoral neck in vitro. *Osteoporosis International*, 6, 25–30.
- [19] Bassett, C.A.L., Pawluk, R.J. and Pilla, A.A. (1974) Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 238, 242–262.
- [20] Pawluk, R.J. and Becker, R.O. (1964) Effects of electric currents on bone formation in vivo. *Nature*, 204, 652.
- [21] Levy, D.D. (1974) A pulsed electrical stimulation technique for inducing bone growth. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 238, 457.
- [22] Brighton, C.T. (1984) The semi-invasive method of treating nonunion with direct current. *The Orthopedic Clinics of North America*, 15, 33–45.
- [23] Hagiwara, T. and Bell, W.H. (2000) Effect of electrical stimulation on mandibular distraction osteogenesis. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 28, 12–19.
- [24] Cane, V., Zaffe, D., Cavani, F. et al. (1996) PEMFs modulate the enzymatic activity during the bone repair process. *Bone*, 19, 1338.
- [25] Gupta, T.D., Jain, V.K. and Tandon, P.N. (1991) Comparative study of bone growth by pulsed electromagnetic fields. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 29, 113–120.

- [26] Lavine, L.S., Lustrin, I., Shamos, M.H. and Moss, M.L. (1971) The influence of electric current on bone regeneration in vivo. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 42, 305–314.
- [27] McLeod, K.J. and Rubin, C.T. (1992) Effect of low-frequency electrical fields on osteogenesis. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 74, 920–929.
- [28] Paterson, D.C., Carter, R.F., Maxwell, G.M. et al. (1977) Electrical bone growth stimulation in an experimental model of delayed union. *Lancet*, 1, 1278–1281.
- [29] Li, M. (1992) Electrical stimulation in the treatment of osteoporosis in sciatic denervated rat tibia. *Chung-Hua-Wai-Ko-Tsa-Chi*, 30, 458–460.
- [30] Bassett, C.A.L. (1968) Biological significance of piezoelectricity. *Calcified Tissue Research*, 1, 252–272.
- [31] Bassett, C.A.L., Pawluk, R.J. and Pilla, A.A. (1974) Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 238, 242–262.
- [32] Wahlstrom, O. (1984) Stimulation of fracture healing with electromagnetic fields of extremely low frequency (EMF of ELF). *Clinical Orthopaedics*, 186, 293.
- [33] Goodman, R. and Henderson, A.S. (1986) Some biological effects of electromagnetic fields. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 15, 39.
- [34] Bawin, S.M. and Adey, W.R. (1976) Sensitivity of calcium binding in cerebral tissue to weak electromagnetic fields oscillating at low frequency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73, 1199.
- [35] Bassett, C.A.L., Pawluk, R.J. and Pilla, A.A. (1974) Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 238, 242–262.
- [36] Law, H.T., Annan, I., McCarthy, I.D. et al. (1985) The effect of induced electric currents on bone after experimental osteotomy in sheep. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 67, 463.
- [37] Tsai, C.L., Chang, W.H., Liu, T.K. and Wu, K.H. (1991) Additive effects of prostaglandin E2 and pulsed electromagnetic fields on fracture healing. *The Chinese Journal of Physiology*, 34, 201–211.
- [38] Lavine, L.S., Lustrin, I., Shamos, M.H. and Moss, M.L. (1971) The influence of electric current on bone regeneration in vivo. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 42, 305–314.
- [39] Singh, S. and Behari, J. (1984a) Frequency dependence of electrical properties of human bone. *Journal of Bioelectricity*, 3, 347.

- [40] Eyres, K.S. and Kanis, I.A. (1995) Evaluation of bone losses after tibial fractures using dual energy X-ray absorptiometry. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 77, 473–478.
- [41] Rodan, G.A., Bourret, L.A. and Norton, L.A. (1978) DNA synthesis in cartilage cells is stimulated by oscillating electric fields. *Science*, 199, 680–692.
- [42] Brighton, C.T. (1984) The semi-invasive method of treating nonunion with direct current. *The Orthopedic Clinics of North America*, 15, 33–45.
- [43] Bassett, C.A.L. (1984) The development and application of pulsed electromagnetic fields (PEMF.s) for ununited fractures and arthrodeses. *The Orthopedic Clinics of North America*, 15, 61–87.
- [44] Ijiri, K. Matsunagos, S., Fukada, T. and Shimzu, T. (1995) Indomethacin inhibition of ossification induced by direct current stimulation. *Journal of Orthopaedic Research*, 13, 123–131.
- [45] Adair, R.K. (1991) Constraints on biological effects of extremely low frequency electromagnetic fields. *Physical Review A*, 43, 1038–1049.
- [46] Weaver, J.C. and Astumian, R.D. (1990) The response of living cells to very weak electric fields: the thermal noise limit. *Science (Washington, D.C.)*, 247, 459–462.
- [47] Rich, C., Klinik, E., Smith, R. and Graham, B. (1966) Measurement of bone mass from ultrasonic transmission time. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 123, 282–285.
- [48] Saulgozis, J., Pontaga, I., Lowet, G. and Van der Perre, G. (1996) The effect of fracture and fracture healing on ultrasonic velocity and attenuation. *Physiological Measurement*, 17, 201–211.
- [49] Enwemeka, C.S., Rodriguez, O. and Mendosa, S. (1990) The biomechanical effects of low intensity ultrasound on healing tendons. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 16, 801–807.
- [50] Collin-Osdoby, P., Nickols, G.A. and Osdoby, P. (1995) Bone cell function, regulation and communication-A role for nitric oxide. *Journal of Cellular Biochemistry*, 57, 399–408.
- [51] Yang, K.H., Parvizi, J., Wang, S.J. et al. (1996) Exposure to low intensity ultrasound increases aggrecan gene expression in a rat femur fracture model. *Journal of Orthopaedic Research*, 14, 802–809.

- [52] McKelvie, M.L. and Palmer, S.B. (1987) The interaction of ultrasound with cancellous bone, in *Ultrasonic Studies of Bone*, (Institute of Physics, Short Meetings Reports 6) (eds B.S. Palmer and C.M. Langton), Institute of Physics, Bristol, ch. 1, pp. 1–13.
- [53] Van der Rest, M. and Garrone, R. (1991) Collagen family of proteins. *The FASEB Journal*, 5, 2814–2823.
- [54] Mazess, R.B. (1983) Non-invasive methods for quantitating trabecular bone, in *The Osteoporotic Syndrome. Detection, Prevention and Treatment* (ed. L.V. Avioli), Grune and Stratton, New York.
- [55] Paradis, G.R. and Kelley, P.J. (1975) Blood flow and mineral deposition in canine tibial fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 57, 220–226.
- [56] Pilla, A.A. (1993) State of the art in electromagnetic therapeutics, in *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine* (ed. M. Blank), San Francisco Press, San Francisco, pp. 17–22.
- [57] Pilla, A.A. (2002) Low-intensity electromagnetic and mechanical modulation of bone growth and repair: are they equivalent? *Journal of Orthopaedic Science*, 7, 420–428.
- [58] Oin, Y.-X., Rubin, C. and McLeod, K. (1998) Nonlinear dependence of loading intensity and cycle number in the maintenance of bone mass and morphology. *Journal of Orthopaedic Research*, 16, 482–489.
- [59] Adair, R.K. (1991) Constraints on biological effects of extremely low frequency electromagnetic fields. *Physical Review A*, 43, 1038–1049.
- [60] Bassett, C.A.L. (1984) The development and application of pulsed electromagnetic fields (PEMF.s) for ununited fractures and arthrodeses. *The Orthopedic Clinics of North America*, 15, 61–87.
- [61] Busse, J.W., Bhandari, M., Kulkarni, A.V. et al. (2002) The effect of low intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing. A meta analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 166, 437–441.
- [62] Leung, K.S., Cheung, W.H., Zhang, C. et al. (2004) Low intensity pulsed ultrasound stimulates osteogenic activity of human periosteal cells. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 418, 253–259.
- [63] Karu, T. (1989) Photobiology of low power laser effects. *Health Physics*, 56, 691–704.

- [64] Yaakobi, T., Maltz, L. and Oron, U. (1996) Promotion of bone repair in the cortical bone of the tibia in rats by low energy laser (He-Ne) irradiation. *Calcified Tissue International*, 59(4), 297–300.
- [65] Kusakari, H., Orikasa, N. and Tani, H. (1992) Effects of low-power laser on wound healing of gingiva and bone. in *Proceedings of the 3rd World Congress of the International Society for Low Power Laser Applications in Medicine*, (eds G. Galletti, L. Bolognani and G. Ussia), Monduzzi Editore, Bologna, pp. 49–56.
- [66] Flanagan, A.M. and Chambers, T.J. (1992) Stimulation of bone nodule formation in vitro by prostaglandins E1 and E2. *Endocrinology*, 130, 443–448.
- [67] Ozawa, Y., Shimizu, N., Kariya, G. and Abiko, Y. (1998) Low energy laser irradiation bone nodule at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone*, 22, 347–354.
- [68] Fitton, J.H. (1995) Divalent cation modulation of cell adhesion to surface. *Proceedings 5th Annual Conference of Australian Society Biomaterials*, p. PA22.
- [69] Muller-Mai, C.M., Stupp, S.I., Voigt, C. and Gross, K.A. (1995) Nanoapatite and organoapatite implants in bone: Histology and ultrastructure of the interface. *Journal of Biomedical Materials Research*, 29, 9–18.