

Ogrodowicz P, Lubiowski P, Stawniak M. Application of low intensity pulse ultrasound waves in the treatment of fractures, delayed union and pseudoarthrosis. *Issue Rehabil. Orthop. Neurophysiol. Sport Promot.* 2015; 13: 7–14.

APPLICATION OF LOW INTENSITY PULSE ULTRASOUND WAVES IN THE TREATMENT OF FRACTURES, DELAYED UNION AND PSEUDOARTHROSIS

Piotr Ogrodowicz^{1,2}

Przemysław Lubiowski^{1,2}

Marek Stawniak²

¹Orthopaedics, Traumatology and Hand Surgery Clinic and Department, Poznan University of Medical Sciences, Poland

²Rehasport Clinic, Poznan, Poland

ZASTOSOWANIE PRZERYWANEJ FALI ULTRADŹWIĘKOWEJ O NISKIM NATĘŻENIU W LECZENIU ZŁAMAŃ, OPÓŹNIONEGO ZROSTU I STAWÓW RZEKOMYCH

Piotr Ogrodowicz^{1,2}

Przemysław Lubiowski^{1,2}

Marek Stawniak²

¹Katedra i Klinika Traumatologii Ortopedii i Chirurgii Ręki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Rehasport Clinic, Poznań, Polska

SUMMARY

Introduction

Low intensity pulse ultrasound (LIPUS) therapy is a percutaneous stimulation of bone union. In clinical studies on animal models and multi-center, prospective, double-blind studies with placebo it was demonstrated, that LIPUS affects acceleration of the fractures healing and produces the osteoinduction effect. Simplicity of application and the range of indications allow the stimulation of reconstruction almost every fracture type in the bone.

Aim and method

The aim of this study was to review reports on the effect of ultrasound on the healing of fractures and treatment of pseudoarthrosis that have been published in the specialistic medical literature included in the PubMed database, after entering the key words "LIPUS" and "low intensity ultrasound."

Results

In clinical studies with the level of evidence I, there was proved shortening the time necessary to obtain the three-layers union of fresh fractures and healing of pseudoarthroses after the application of ultrasonic stimulation. It was also shown

STRESZCZENIE

Wprowadzenie

Terapia przerywaną falą ultradźwiękowa o niskim natężeniu (LIPUS) jest metodą przezskórnej stymulacji zrostu kostnego. W badaniach klinicznych na modelu zwierzęcym oraz wieloośrodkowych, prospektywnych, podwójnie zaślepionych badaniach z placebo, udowodniono wpływ LIPUS na przyspieszenie procesu gojenia złamań oraz wywołanie efektu osteoindukcji. Łatwość stosowania oraz zakres wskazań umożliwiają stymulację rekonstrukcji prawie każdego przerwania ciągłości kości.

Cel pracy i metoda

Celem pracy był przegląd doniesień dotyczących wpływu ultradźwięków na gojenie złamań i leczenie stawów rzekomych, które opublikowano w specjalistycznej literaturze medycznej zawartej w bazie PubMed, po wpisaniu słów kluczowych „LIPUS” i „low intensity ultrasound”.

Wyniki

W badaniach klinicznych z poziomem dowodu I, udowodniono skrócenie czasu niezbędnego do uzyskania trójkorówkowego zrostu świeżych złamań oraz wygojenie stawów rzekomych po zastosowaniu stymulacji ultradźwiękami. Wykazano również

that LIPUS influences the healing process in all phases of union formation.

Conclusion

The results allow to evaluate the induction of ultrasound as a safe, effective, non-invasive and easily accessible method to promote healing of bone in the majority of clinical cases.

Keywords: LIPUS, low intensity pulsed ultrasound, fracture healing stimulation, delayed union, pseudoarthrosis treatment

Date received: December 13, 2015

Date accepted: January 25, 2016

Introduction

Bone healing is a complex process depending on many factors, biochemical, biological and mechanical. It happens that, despite fulfilling all the conditions necessary for proper bone healing, there is no union within the expected and defined empirically time for particular types of bones. Obtaining the union is a prerequisite to restoring normal function of the musculoskeletal system and thus the motor efficiency of the patient. There are many methods of union stimulation such as percutaneous induction of the magnetic field, electric and ultrasound stimulations. In the case of surgical fixation invasive methods of osteoinduction such as autogenous bone graft or application of growth factors are applied. Each method has limitations and difficulties in application. Invasive methods despite the high efficiency and the greatest biological potential supplied to the site of delayed union, require an operating procedure. Electrical and magnetic stimulation require constant, long-lasting impulsation for many hours during the day or visits in a facility supplied with the professional dedicated equipment. A method which combines the efficiency and comfort is a non-invasive device, generating the intermitted ultrasound wave of low intensity (LIPUS).

wpływ LIPUS na proces gojenia we wszystkich fazach tworzenia zrostu.

Wniosek

Przedstawione wyniki pozwalają ocenić indukcję ultradźwiękami jako bezpieczną, skuteczną, małoinwazyjną i łatwodostępną metodę wspomagania gojenia kości w większości przypadków klinicznych.

Słowa kluczowe: LIPUS, terapia przerywaną falą ultradźwiękowa o niskim natężeniu, stymulacja leczenia złamań, zrost opóźniony, leczenie zrostu rzekomego

Data otrzymania: 13 grudnia, 2015

Data zaakceptowania: 25 stycznia, 2016

Wprowadzenie

Gojenie kości jest złożonym procesem, zależnym od wielu czynników biochemicznych, biologicznych i mechanicznych. Zdarza się, że mimo spełnienia wszystkich warunków niezbędnych do prawidłowego gojenia kości, nie dochodzi do zrostu w spodziewanym i określonym empirycznie dla poszczególnych rodzajów kości czasie. Uzyskanie zrostu jest warunkiem niezbędnym do przywrócenia prawidłowej funkcji narządu ruchu i tym samym sprawności pacjenta. Dostępnych jest wiele metod stymulacji zrostu takie jak przezskórna indukcja polem magnetycznym, elektrycznym oraz ultradźwiękami. W przypadku stabilizacji śródszpikowej, stosowane są inwazyjne metody osteoindukcji takie jak autogeny przeszczep kości lub zastosowanie czynników wzrostu. Każda z metod ma ograniczenia i trudności w aplikacji. Metody inwazyjne mimo dużej skuteczności i największego potencjału biologicznego dostarczanego do miejsca opóźnionego zrostu, wymagają przeprowadzenia procedury operacyjnej. Stymulacja elektryczna i magnetyczna wymagają stałej, wielogodzinnej impulsacji w ciągu doby lub wizyt w ośrodku posiadającym specjalistyczne urządzenie. Metodą łączącą skuteczność, nieinwazyjność i komfort jest urządzenie

Aim

The aim of the paper is to review the results of studies conducted in animal models and clinical studies with patients using LIPUS in the treatment of fractures and nonunion.

Material

The published results were analyzed in the literature, which were showed in PubMed database after entering the keywords "LIPUS" and "low intensity ultrasound."

Methods

The studies used a device emitting the pulsed ultrasounds at frequency of 1.5 MHz and a duration of 200 μ s, to produce a wave with an intensity of 30 mW/cm², which was carried by the probe connected to the device through the skin and soft tissues surrounding fractures. Generated mechanical wave stimulate the surface mechanoreceptors of osteocytes called integrins, initiates the intracellular inflammatory cascade. Based on COX2 (Tang *et al.* 2006; Naruse *et al.* 2010) and PGE2 process leads to the increased gene expression (Sant'Anna *et al.* 2005) and production of growth factors (VEGF), proteins (BMP 2, 4, 6, 7) (Leung *et al.* 2004) and proliferation of stem cells into osteoblasts, which are necessary in the bone healing process.

The ultrasound wave passes through soft tissue to a depth of 26 cm, it is also well-conducted by the cortical layer of bone and medullary canal, reaching the opposite cortex layer. High permeability allows the effect of osteoinduction around the whole perimeter of fracture, irrespective of the side from which it is emitted. Lipus is also applicable in the case of fractures treated surgically, it does not affect the stability of the plate or nail in the bone and does not cause the thermal reactions. Emission of

generujące przerywaną falę ultradźwiękową o niskim natężeniu (ang. LIPUS).

Cel pracy

Celem pracy jest przegląd wyników badań przeprowadzonych na modelu zwierzęcym oraz badań klinicznych przeprowadzonych na grupach pacjentów z zastosowaniem LIPUS w leczeniu złamań oraz braku zrostu.

Materiał

Przeanalizowano wyniki badań opublikowane w specjalistycznej literaturze, które wyświetliła przeglądarka PubMed po wpisaniu haseł "LIPUS" i „low intensity ultrasound”.

Metody

W badaniach wykorzystywano urządzenia emitujące w sposób przerywany ultradźwięki o częstotliwości 1,5 MHz i czasie trwania 200 μ s, wytwarzając falę o mocy 30mW/cm², która była przenoszona za pomocą sondy połączonej z urządzeniem, przez skórę i tkanki miękkie na okolicę złamania. Wygenerowana fala mechaniczna pobudzając mechanoreceptory powierzchniowe osteocytów tzw. integryny, inicjuje wewnątrzkomórkową kaskadę zapalną. Oparty o COX2 (Tang i wsp. 2006; Naruse i wsp. 2010) i PGE2 proces prowadzi do zwiększenia ekspresji genów (Sant'Anna i wsp. 2005) i produkcji czynników wzrostu (VEGF), białek (BMP 2, 4, 6, 7) (Leung i wsp. 2004) oraz proliferacji komórek macierzystych do osteoblastów, niezbędnych w procesie gojenia kości.

Fala ultradźwiękowa przenika przez tkanki miękkie na głębokość 26 cm, jest również dobrze przewodzona przez warstwę korową kości i kanał szpikowy, docierając do przeciwległej warstwy korowej. Wysoka przenikalność umożliwia efekt osteoindukcji na całym obwodzie złamania, niezależnie od strony z której jest emitowana. LIPUS znajduje zastosowanie również w przypadku złamań leczonych operacyjnie, nie wpływa na stabilność materiału zespalającego w kości i nie wywołuje reakcji termicznych.

the ultrasound is recommended from the opposite side to the location of the implant, in order to reduce the effect of reflections and reduction of the wave power caused by the presence of the metal (Ganzoring *et al.* 2015).

Results

Animal studies showed a statistically significant increase in the torsion forces required to break the adhesion regardless of the healing phase, in the group in which the healing was aided by ultrasound (Azuma *et al.* 2001). The study was conducted on 69 Long-Evans male rats with bilateral closed fractures of the femur. The right femur was treated with LIPUS and parameters of stimuli at 30 mW/cm² for 20 minutes per day, the left femur was evaluated as a control. The rats were allocated into four groups, depending on the time at which the fracture was subjected to the ultrasound stimulation (Ph-1 day 1–8; Ph-2 days 9–16; Ph-3 days 17–24; [T] days 1–24). On day 25th all animals were euthanized. There were X-ray examination, micro-CT, HCT, BMD and histological examination performed. The union biomechanical parameters were assessed by examining the minimum force necessary to break the union. In all four groups there was found a significantly stronger union, the strongest in the [T] group, wherein the fracture was stimulated for the whole duration of the experiment. LIPUS is the only method recommended in every phase of bone healing, even in the acute phase of fracture. The results suggest that this treatment has a positive effect on all phases of healing: inflammation, angiogenesis, chondrogenesis, calcification and bone remodeling.

Percutaneous stimulation with LIPUS, under the terms of the fracture stability and the absence of infection signs as well as bone loss around the fracture of less than 1 cm, induces bone union in fresh fractures of distal radius and tibia in time by 38% less than in the control group (Heckman and

Zalecana jest emisja ultradźwięków od strony przeciwległej do lokalizacji implantu, celem zmniejszenia efektu odbicia i osłabienia mocy fali spowodowanego obecnością metalu (Ganzoring i wsp. 2015).

Wyniki

Badania na modelu zwierzęcym wykazały istotne statystycznie zwiększenie siły skrętniej, koniecznej do zerwania zrostu niezależnie od fazy gojenia, w grupie w której zrost był wspomagany ultradźwiękami (Azuma i wsp. 2001). Badanie przeprowadzono na 69 samcach szczurów rasy Long-Evans z obustronnym złamaniem zamkniętym kości udowej. Prawą kość udową poddano działaniu LIPUS z parametrami bodźców 30mW/cm² przez 20 minut na dzień, lewą oceniano jako próbę kontrolną. Szczury przydzielono na cztery grupy, w zależności od czasu, w którym złamanie poddawano stymulacji ultradźwiękami (Ph-1 dni 1–8; Ph-2 dni 9–16; Ph-3 dni 17–24; [T] dni 1–24). W 25. dniu wszystkie zwierzęta poddano eutanazji. Wykonano badanie rentgenowskie, mikro-KT, HCT, BMD oraz histologiczne. Parametry biomechaniczne zrostu oceniano badając minimalną siłę konieczną do zerwania zrostu. We wszystkich czterech grupach stwierdzono istotnie silniejszy zrost, przy czym najsilniejszy w grupie [T], w której złamanie stymulowano przez cały czas trwania eksperymentu. LIPUS jako jedyna metoda zalecana jest w każdej fazie gojenia kości, również w fazie ostrej złamania. Wyniki sugerują, że leczenie to wpływa pozytywnie na wszystkie fazy gojenia: zapalną, angiogenezę, chondrogenezę, kalcyfikację i przebudowę kostną.

Zastosowanie przezskórnej stymulacji LIPUS, przy spełnieniu warunków stabilności złamania i braku cech infekcji, ubytku tkanki kostnej w obrębie przelomu mniejszym niż 1 cm, indukuje zrost kostny w przypadku złamań świeżych kości promieniowej i piszczelowej w czasie o 38% krótszym

et al. 1994). Heckman *et al.* (1994) in a double-blind study on 67 patients who underwent tibia closed fracture or open fracture Gustilo type I. Clinical union was obtained after $86 \pm 5,8$ days in the group treated with the active device and $114 \pm 10,4$ days in the control group ($p = 0.01$). The union evaluated clinically and radiologically occurred at $96 \pm 4,9$ days in the group treated with the active device and $154 \pm 13,7$ days in the control group ($p = 0.0001$).

In prospective clinical trials on pseudoarthrosis, healing of the humerus was obtained in 67%, tibia in 92%, femur in 92% and the radius in 83% (Gebauer *et al.* 2005). The studied group comprised 66 patients with nonunion longer than 8 months, with a minimum four-month period since the last surgical intervention and radiological characteristics of non-union or non-union progression in the last 3 months. In the studied group union was achieved in 85% (57 of 67) of patients enrolled in the trial. The mean time to healing was $168 \pm 10,2$ days (minimum 57, maximum 375 days), with the previous non-union from 8 to maximum 197 months.

A statistically significant decrease in the fracture healing was observed in patients both with tobacco smoking and non-smoking patients, in fractures of the tibia and the distal end of the radius, treated by means of ultrasound wave with respect to the placebo group. The time required to obtain three-cortical union of the tibia was 41% shorter in the group of smokers and in 26% in non-smokers. In the case of the radius the healing time has been reduced by 51% and 34% respectively. The use of LIPUS also reduced the number of pseudoarthroses and cases of delayed healing (Cook *et al.* 1997).

The results of bone healing suggest possible, similar effect for the reconstruction of

niż w grupie kontrolnej (Heckman i wsp. 1994). Heckman i wsp. (1994) w podwójnie ślepej próbie poddali badaniu 67 pacjentów ze złamaniem zamkniętym lub otwartym typu Gustillo I w obrębie trzonu piszczeli. Zrost kliniczny uzyskano po $86 \pm 5,8$ dniach w grupie stosującej aktywne urządzenie i $114 \pm 10,4$ dniach w grupie kontrolnej ($p = 0,01$). Zrost oceniany radiologicznie i klinicznie miał miejsce po $96 \pm 4,9$ dniach w grupie stosującej aktywne urządzenie i $154 \pm 13,7$ dniach w grupie kontrolnej ($p = 0,0001$).

W prospektywnych badaniach klinicznych stawów rzekomych, uzyskano wygojenie kości ramiennej w 67%, piszczeli w 92%, kości udowej w 92%, kości promieniowej w 83% (Gebauer i wsp. 2005). Do grupy badanej zakwalifikowano 66 pacjentów z brakiem zrostu w okresie dłuższym niż 8 miesięcy, minimum czteromiesięcznym okresem od ostatniej interwencji chirurgicznej i radiologicznymi cechami braku zrostu lub braku progresji zrostu w ostatnich 3 miesiącach. W badanej grupie zrost uzyskano u 85% (57 z 67) chorych zakwalifikowanych do badania. Średni czas do uzyskania wygojenia wynosił $168 \pm 10,2$ dni (minimum 57, maksimum 375 dni), przy poprzedzającym braku zrostu od 8 do maksymalnie 197 miesięcy.

Statystycznie istotne skrócenie czasu gojenia złamań zaobserwowano zarówno u pacjentów palących tytoń jak i pacjentów niepalących, w przypadku złamań piszczeli i dalszego końca kości promieniowej, leczonych przy pomocy fali ultradźwiękowej w stosunku do grupy placebo. Czas potrzebny do uzyskania trójkorowego zrostu piszczeli był o 41% krótszy w grupie palących tytoń i 26% u niepalących. W przypadku kości promieniowej adekwatnie czas gojenia uległ skróceniu o 51% i 34%. Stosowanie LIPUS zmniejszyło również ilość stawów rzekomych i przypadków opóźnionego gojenia (Cook i wsp. 1997).

Wyniki gojenia kości sugerują możliwy, podobny efekt na przebudowę entezy

the tendon-bone unit. Animal model studies were performed evaluating the effect of ultrasound on the process of mineralization and remodeling the tendon-muscle connection. In 32 New Zealand rabbits partial resection of the patella with subsequent attachment of the patellar tendon reconstruction was performed. Animals were assigned to two groups, LIPUS and placebo. Each 8 rabbits from each group were sacrificed at 8 and 16 weeks. The size of callus and bone density (BMD) were analyzed. The LIPUS group showed 2,6× and 3× greater callus size than in the placebo group, respectively at 8 and 16 weeks, significantly higher bone density at 8 weeks and no difference in BMD at 16 weeks (Qin *et al.* 2006).

Discussion and conclusions

The use of pulsed low intensity ultrasound wave promotes callus formation in every phase of the union. It is an effective method of accelerating the healing of fresh fractures and inducing union in delayed healing and pseudarthrosis. The use of LIPUS does not cause side effects and can be used in any type of bone fracture with the exception of pathological fractures, flat bone fractures and in the immature skeleton. Noninvasive method of osteoinduction, with simple application, availability and effectiveness which may be used in any case where it is difficult to obtain union. The effect of shortening the time of fracture healing, the healing of delayed union or pseudarthrosis depends on the correct classification, collaboration of treated patient and the duration of applied stimulation (Jingushi *et al.* 2007).

ścięгна z kością i wgajanie się zerwanego ścięгна. Wykonano badanie na modelu zwierzęcym oceniające wpływ ultradźwięków na proces mineralizacji i przebudowy połączenia ścięгно-mięśni. U 32 królików rasy New Zealand wykonano częściową resekcję rzepki z następczą rekonstrukcją przyczepu więzadła rzepki. Zwierzęta przydzielono do dwóch grup, LIPUS i placebo. Po 8 królików z każdej grupy uśmiercono w 8 i 16 tygodniu. Analizie poddano rozmiar kostniny i gęstość kości (BMD). W grupie LIPUS uzyskano 2,6× i 3× większy rozmiar kostniny niż w grupie placebo odpowiednio w 8 i 16 tygodniu, oraz istotnie wyższą gęstość kości w 8 tygodniu oraz brak różnicy BMD w 16 tygodniu (Qin i wsp. 2006).

Omówienie i wnioski

Stosowanie przerywanej fali ultradźwiękowej o niskim natężeniu wspomaga tworzenie kostniny w każdej fazie zrostu. Jest skuteczną metodą przyspieszającą proces gojenia świeżych złamań oraz indukującą zrost w przypadkach opóźnionego gojenia i stawów rzekomych. Stosowanie LIPUS nie powoduje efektów ubocznych oraz znajduje zastosowanie w każdym rodzaju przerwania ciągłości kości z wyjątkiem złamań patologicznych, złamań kości płaskich oraz w niedojrzałym szkielecie. Metoda nieinwazyjnej osteoindukcji ze względu na łatwość aplikacji, dostępność i skuteczność, może być stosowana w każdym przypadku, gdy występują trudności z uzyskaniem zrostu kości. Efekt skrócenia czasu gojenia złamania, wygojenia zrostu opóźnionego bądź wystąpienia stawu rzekomego zależy od prawidłowej kwalifikacji, współpracy leczonego pacjenta i długości stosowania stymulacji (Jingushi i wsp. 2007).

REFERENCES

Azuma Y., Ito M., Harada Y., Takagi H., Ohta T., Jingushi S. *Low-Intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus.* Journal of Bone and Mineral Research 2001; 16, 4: 671–680.

Cook S.D., Ryaby J.P., McCabe J., Frey J.J., Heckman J.D., Kristiansen T.K. *Acceleration of tibia and distal radius fracture healing in patients who smoke.* Clinical Orthopaedics and Related Research 1997; 337: 198–220.

Ganzoring K., Kuroda S., Maeda Y., Mansjur K., Sato M., Nagata K., Tanaka E. *Low-intensity pulsed ultrasound enhances bone formation around miniscrew implants.* Archives of Oral Biology 2015; 60, 6: 902–910.

Gebauer D., Mayr E., Orthner E., Ryaby J. P. *Low-intensity pulsed ultrasound: Effects on nonunions.* Ultrasound in Medicine & Biology 2005; 31, 10: 1391–1402.

Heckman J. D., Ryaby J. P., McCabe J., Frey J. J., Kilcoyne R. F. *Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound.* Journal of Bone & Joint Surgery, American Volume 1994; 76, 1: 26–34.

Jingushi S., Mizuno K, Matsushita T, Itoman M. *Low-intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures.* Journal of Orthopaedic Science 2007; 12, 1: 35–41.

Leung K. S., Cheung W.H., Zhang C., Lee K.M., Lo H.K. *Low intensity pulsed ultrasound stimulates osteogenic activity of human periosteal cells.* Clinical Orthopaedics and Related Research 2004; 418: 253–259.

Naruse K., Sekiya H. Harada Y., Iwabuchi S., Kozai Y., Kawamata R., Kashima I., Uchida K., Urabe K., Seto K., Itoman M., Mikuni-Takagaki Y. *Prolonged endochondral bone healing in senescence is shortened by low-intensity pulsed ultrasound in a manner dependent on COX-2.* Ultrasound in Medicine & Biology 2010; 36, 7: 1098–1108.

PIŚMIENNICTWO

Azuma Y., Ito M., Harada Y., Takagi H., Ohta T., Jingushi S. *Low-Intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus.* Journal of Bone and Mineral Research 2001; 16, 4: 671–680.

Cook S.D., Ryaby J.P., McCabe J., Frey J.J., Heckman J.D., Kristiansen T.K. *Acceleration of tibia and distal radius fracture healing in patients who smoke.* Clinical Orthopaedics and Related Research 1997; 337: 198–220.

Ganzoring K., Kuroda S., Maeda Y., Mansjur K., Sato M., Nagata K., Tanaka E. *Low-intensity pulsed ultrasound enhances bone formation around miniscrew implants.* Archives of Oral Biology 2015; 60, 6: 902–910.

Gebauer D., Mayr E., Orthner E., Ryaby J. P. *Low-intensity pulsed ultrasound: Effects on nonunions.* Ultrasound in Medicine & Biology 2005; 31, 10: 1391–1402.

Heckman J. D., Ryaby J. P., McCabe J., Frey J. J., Kilcoyne R. F. *Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound.* Journal of Bone & Joint Surgery, American Volume 1994; 76, 1: 26–34.

Jingushi S., Mizuno K, Matsushita T, Itoman M. *Low-intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures.* Journal of Orthopaedic Science 2007; 12, 1: 35–41.

Leung K. S., Cheung W.H., Zhang C., Lee K.M., Lo H.K. *Low intensity pulsed ultrasound stimulates osteogenic activity of human periosteal cells.* Clinical Orthopaedics and Related Research 2004; 418: 253–259.

Naruse K., Sekiya H. Harada Y., Iwabuchi S., Kozai Y., Kawamata R., Kashima I., Uchida K., Urabe K., Seto K., Itoman M., Mikuni-Takagaki Y. *Prolonged endochondral bone healing in senescence is shortened by low-intensity pulsed ultrasound in a manner dependent on COX-2.* Ultrasound in Medicine & Biology 2010; 36, 7: 1098–1108.

Sant'Anna E. F., Leven R. M., Viridi A. S., Sumner D. R. *Effect of low intensity pulsed ultrasound and BMP-2 on rat bone marrow stromal cell gene expression.* Journal of Orthopaedic Research 2005; 23: 646–652.

Tang C. H., Yang R. S., Huang T. H., Lu D. Y., Chuang W. J., Huang T. F., Fu W. M. *Ultrasound stimulates cyclooxygenase-2 expression and increases bone formation through integrin, focal adhesion kinase, phosphatidylinositol 3-kinase, and Akt pathway in osteoblasts.* Molecular Pharmacology 2006; 69, 6: 2047–2057.

Qin L., Lu H., Fok P., Cheung W., Zheng Y., Lee K., Leung K. *Low-intensity pulsed ultrasound accelerates osteogenesis at bone-tendon healing junction.* Ultrasound in Medicine & Biology 2006; 32, 12: 1905–1911.

*Authors reported no source of funding.
Authors declared no conflict of interest.*

Author responsible for correspondence: Piotr Ogródowicz, Orthopaedics, Traumatology and Hand Surgery Clinic and Department, Poznan University of Medical Sciences, 28 Czerwca 1956 Str. No. 135/147, 61-545 Poznan, Poland, tel. 600124120, e-mail: piotr_ogrodowicz@o2.pl

Sant'Anna E. F., Leven R. M., Viridi A. S., Sumner D. R. *Effect of low intensity pulsed ultrasound and BMP-2 on rat bone marrow stromal cell gene expression.* Journal of Orthopaedic Research 2005; 23: 646–652.

Tang C. H., Yang R. S., Huang T. H., Lu D. Y., Chuang W. J., Huang T. F., Fu W. M. *Ultrasound stimulates cyclooxygenase-2 expression and increases bone formation through integrin, focal adhesion kinase, phosphatidylinositol 3-kinase, and Akt pathway in osteoblasts.* Molecular Pharmacology 2006; 69, 6: 2047–2057.

Qin L., Lu H., Fok P., Cheung W., Zheng Y., Lee K., Leung K. *Low-intensity pulsed ultrasound accelerates osteogenesis at bone-tendon healing junction.* Ultrasound in Medicine & Biology 2006; 32, 12: 1905–1911.

*Autorzy nie zgłosili źródła finansowania.
Autorzy nie deklarowali konfliktu interesów.*

Autor odpowiedzialny za korespondencję: Piotr Ogródowicz, Katedra i Klinika Traumatologii Ortopedii i Chirurgii Ręki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. 28 Czerwca 1956 135/147, 61-545, Poznań, tel. 600124120, e-mail: piotr_ogrodowicz@o2.pl