



2016

Application thérapeutique de la résonance magnétique nucléaire dans l'ostéoporose

Publié dans : Rapports de l'Association médicale scientifique Salzbourg, 18, p. 7-17

W. Kullich¹, I. Lukenda², B. Stritzinger¹, J. Overbeck^{2,3}, D. Krpan²

¹Ludwig Boltzmann Cluster pour la rhumatologie, la balnéologie et la réhabilitation, Ludwig Boltzmann Service de réhabilitation, Saalfelden, Autriche; ²Polyclinique K-CENTAR, Zagreb, Croatie; ³Cabinet chirurgical, Deggendorf, Allemagne

RESUME

Objectif : étude des effets à long terme de l'utilisation thérapeutique de la résonance magnétique nucléaire (RMN) sur les paramètres de densité osseuse chez des patients atteints d'ostéoporose.

Méthode : l'étude a porté sur 103 patients âgés de 45 à 89 ans atteints d'une ostéoporose établie avec une densité osseuse réduite (score T inférieur à -2,5). Tous les patients ont reçu un traitement contre l'ostéoporose avec une thérapie par résonance magnétique nucléaire de 1 heure par jour pendant 10 jours consécutifs à l'aide d'un appareil RMN spécial (lit ostéo MBST, MedTec, Allemagne). La densité osseuse a été mesurée à l'aide d'une DEXA avant la thérapie et 12 mois après le traitement par RMN. En outre, il a été procédé à une spécification des marqueurs de renouvellement des cellules osseuses ostéocalcine et cross laps (β -CTX ; télopeptides réticulés de collagène à l'aide de techniques commerciales ELISA.

Résultats : La densité osseuse et les taux sériques d'ostéocalcine ont augmenté statistiquement de manière significative de la référence de base jusqu'au 12ème mois. Le β -CTX est resté stable.

Conclusion : une utilisation thérapeutique de la résonance magnétique nucléaire augmente les paramètres de densité osseuse en une année après une série de traitement (10 x 1 h). La RMN peut par conséquent être recommandée comme alternative ou en complément d'une thérapie médicamenteuse chez les patients atteints d'ostéoporose.

Les citations et déclarations des études et publications ont été communiquées et traduites avec le plus grand soin et les sources identifiées. Nous n'assumons aucune responsabilité pour d'éventuelles erreurs ou malentendus. Les contenus ont uniquement un but informatif. Ils ne peuvent et ne doivent en aucun cas remplacer la consultation, le diagnostic ou le traitement médical et ne peuvent être utilisés comme base pour un diagnostic personnel et pour commencer, modifier ou arrêter le traitement de maladies. En cas de questions ou de douleurs, consultez toujours un médecin au préalable !



Association médicale scientifique Salzburg	Volume 18	p. 7-17	Salzbourg 2016
--	-----------	---------	----------------

UTILISATION THERAPEUTIQUE DE LA RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DANS L'OSTEOPOROSE

Werner KULLICH¹⁾, Ivan Lukenda²⁾, Barbara STRITZINGER¹⁾
Joachim OVERBECK^{2,3)}, Dalibor KR PAN²⁾

- 1) Ludwig Boltzmann Cluster pour rhumatologie, balnéologie et rééducation
Ludwig Boltzmann Service de rééducation, Saalfelden, Autriche
- 2) Polyclinique K-CENTAR, Zagreb, Croatie
- 3) Cabinet chirurgical, Deggendorf, Allemagne

Résumé

Objectif

Etude des effets à long terme de l'utilisation thérapeutique de la résonance magnétique nucléaire (RMN) sur les paramètres de densité osseuse chez des patients atteints d'ostéoporose.

Méthodes

L'étude a porté 103 patients âgés de 45 à 89 ans atteints d'une ostéoporose établie avec une densité osseuse réduite (score T inférieur à -2,5). Tous les patients ont reçu un traitement de l'ostéoporose avec une thérapie par résonance magnétique nucléaire de 1 heure par jour pendant 10 jours consécutifs à l'aide d'un appareil à RMN spécial (lit ostéo MBST, MedTec, Allemagne). La densité osseuse a été mesurée à l'aide d'une DEXA avant la thérapie et 12 mois après le traitement par RMN. En outre, les marqueurs de renouvellement des cellules osseuses ostéocalcine et crosslaps (β -CTX ; télopeptides réticulés de collagène de type 1) ont été mesurés à l'aide de techniques Elisa.

Résultats

La densité osseuse et les taux sériques d'ostéocalcine ont augmenté statistiquement de manière significative du niveau de base jusqu'au 12^{ème} mois. Le β -CTX est resté stable.

Conclusions

Une utilisation thérapeutique de la résonance magnétique nucléaire augmente les paramètres de densité osseuse en une année après une série de traitement (10 x 1 h). La RMN peut par conséquent être recommandée comme alternative ou en complément d'une thérapie médicamenteuse chez les patients atteints d'ostéoporose.

Mots clés : thérapie par résonance magnétique nucléaire, ostéoporose, densité osseuse, DMO, DEXA, ostéocalcine, crosslaps

Résumé

Objectifs

Démontrer les effets à long terme de l'utilisation thérapeutique de la résonance magnétique nucléaire (RMN) sur les paramètres de la densité minérale osseuse (DMO) chez des patients souffrant d'ostéoporose.

Méthodes

Nous avons retenu 103 patients âgés de 45 à 89 ans, qui souffraient d'ostéoporose avec un score T de densité minérale osseuse inférieure à -2,5. Tous les patients ont reçu un traitement de l'ostéoporose avec un faible champ de résonance magnétique nucléaire à l'aide d'un dispositif spécial à RMN pendant une heure par jour sur une période de 10 jours consécutifs. Au départ et 12 mois après traitement par RMN, la DMO a été mesurée par test DEXA. En outre, les niveaux de l'ostéocalcine de marqueurs du renouvellement des cellules osseuses et crosslaps (b-CTX ; télopeptides réticulés de collagène de type 1) ont été mesurés grâce à des tests immunologiques.

Résultats

Les niveaux de DMO et de sérum de l'ostéocalcine se sont accrus considérablement du niveau de base jusqu'au 12^{ème} mois. Le b-CTX est resté stable.

Conclusions

Grâce à l'usage thérapeutique de la thérapie RMN, les paramètres DMO ont augmenté au cours des 12 derniers mois après un bloc de traitement (10 x 1h). En conséquence, la thérapie RMN peut être considérée comme une alternative ou un complément utile à une thérapie médicale chez les patients souffrant d'ostéoporose.

Mots clés : Thérapie par résonance magnétique nucléaire, ostéoporose, densité minérale osseuse, DMO, DEXA, ostéocalcine, crosslaps

1. Introduction

L'ostéoporose se caractérise par une densité osseuse réduite et un risque élevé de fractures osseuses à la suite de la dégradation structurelle de l'os.

En tenant compte des modifications démographiques via une augmentation du nombre de personnes âgées, le nombre de patients atteints d'ostéoporose et de complications associées, comme les fractures osseuses de la colonne vertébrale ou du col du fémur, est multiplié.

L'utilisation de bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose est décrite aujourd'hui comme thérapie de première ligne avant d'autres programmes thérapeutiques (KAMEL 2007 ; NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION 2006), toutefois, en pharmacothérapie, il faut prendre en compte les effets secondaires (tractus gastro-intestinal, rein) lors d'une thérapie de longue durée.

Les inhibiteurs du RANK Ligand, c'est-à-dire des anticorps spécifiques contre la transduction de signal via le « Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand » (RANKL) des cellules osseuses constituent les plus récentes possibilités de traitement de l'ostéoporose – le RANKL aide la perte osseuse.

Outre la thérapie médicamenteuse efficace, les alternatives de traitement non médicamenteuses avec peu ou aucun effet secondaire présentent un grand intérêt.

Le développement d'une thérapie non invasive, non pharmacologique permettant d'obtenir des effets positifs sur les cellules osseuses et de limiter le handicap au sens d'une amélioration fonctionnelle et du mouvement avec réduction de la douleur semble intéressante. La résonance magnétique nucléaire (RMN) en tant que forme de traitement thérapeutique a été développée il y a déjà plus de 10 ans en Allemagne et représente une nouvelle technologie qui utilise la RMN pour stimuler les processus métaboliques cellulaires et activer les processus régénérateurs (TEMIZ-ARTMANN et al., 2005 ; STEINECKER-FROHNWIESER et al., 2014). Des études cliniques documentent l'action de la thérapie par résonance magnétique nucléaire (TRMN) sur le profil de douleurs des maladies rhumatismales dégénératives (LEVERS et al., 2011 ; KULLICH et al., 2013).

La technologie des dispositifs de résonance magnétique nucléaire pour le domaine thérapeutique se différencie clairement de ceux qui n'utilisent que des champs magnétiques statiques ou pulsés. La méthode thérapeutique facilement utilisable pour la stimulation des processus cellulaires en dysfonctionnement ou irréparables est basée directement sur la même technologie que le processus d'imagerie de la résonance magnétique nucléaire = IRM.

Afin de vérifier les effets d'une thérapie de l'ostéoporose, on peut surtout faire appel à 2 paramètres, particulièrement adaptés à une telle étude : la densité osseuse et les marqueurs de renouvellement des cellules osseuses.

Une étude précise des modifications de densité osseuse est possible à l'aide de la mesure DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry).

L'ostéocalcine (Bone GLA Protein), une protéine majeure de la matrice osseuse non collagène est synthétisée seulement par les ostéoblastes. L'ostéocalcine peut être mesurée dans le sérum à l'aide de méthodes immuno-enzymatiques spécifiques et s'est révélée être un marqueur approprié du renouvellement des cellules osseuses et de la reformation osseuse (WHEATER et al., 2013). La perte osseuse fait appel à des produits de perte du collagène, appelés crosslinks. Ces fragments de collagène peuvent aussi s'examiner avec les méthodes Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Différents tests utilisent les crosslinks liés aux peptides comme CTX (BCTX/Cross Laps/Beta- CrossLaps, etc.). Ils décrivent l'activité de résorption de l'os. Une activité Crosslink élevée dans le sang indique une perte osseuse accrue.

2. Matériel et méthodes

L'étude a concerné 103 patients (hommes = 10, femmes = 93) d'une moyenne d'âge de 68,4 ans.

Tous les patients inclus dans l'étude étaient atteints d'une ostéoporose avérée à l'aide de la méthode DEXA (score T inférieur à -2,5) et avaient reçu une série de traitement par résonance magnétique nucléaire de 10 jours (10 fois une heure par jour)

avec une thérapie par résonance magnétique nucléaire (TRMN) (dispositif lit ostéo MBST, Société MedTec, Wetzlar, Allemagne). Le dispositif ostéo TRMN permet une thérapie de l'ostéoporose sur tout le corps.

Tous les patients prenaient du VitD3 800 IE chaque jour depuis un an avant la thérapie. Les mesures ont été effectuées au début et 12 mois après la TRMN. Un autre traitement de l'ostéoporose plus poussé était exclu.

Les paramètres de mesure DEXA étaient les modifications de densité osseuse (T-score T, score Z, DMO) de la ligne intertrochantérique, du grand trochanter, du triangle de Ward, du col du fémur et des vertèbres lombaires (L1-L4).

Toutes les mesures DEXA ont été réalisées sur le même appareil : appareil Discovery DXA , série QDR (Hologic Inc., USA).

L'ostéocalcine (OCN)-Elecsys) et les beta-crosslaps (Elecsys Bone marker Assay) ont été définis comme paramètres de laboratoire. Les analyses laboratoires ont été mesurées à partir du sérum à l'aide de l'électro-chimiluminescence (ECLIA) sur un appareil Cobas (Roche Diagnostics International Ltd., Schweiz).

Les études cliniques ont été réalisées au K-Center (Polyclinique/Centre pour ostéoporose et autres maladies osseuses et articulaires, Zagreb, Croatie; Directeur : Prim. Prof. Dr. Sc. Dalibor KR PAN).

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'Institut Ludwig Boltzmann Institut de réadaptation de maladies internes Saalfelden à l'aide de l'ensemble des programmes statistiques Sigma Plot 12.3 (SPSS Inc., USA).

3. Résultats

Un an après le traitement par TRMN, l'analyse statistique des mesures DEXA (test T couplé et test Wilcoxon Signed Rank Sum) révélait une amélioration significative du score T des vertèbres lombaires (L1-L4) dans la totalité du groupe (hommes et femmes). Le score T du col du fémur ainsi que du triangle de Ward s'était également amélioré de façon significative du niveau de départ au 12^{ème} mois après la TRMN (tableau 1). La densité osseuse était multipliée aussi bien en moyenne qu'en médiane. Aucune modification du score T n'a pu être démontrée sur le grand trochanter et la ligne intertrochantérique.

Une modification du score T sur le triangle de Ward était en corrélation avec une modification du score T de la ligne intertrochantérique et du col du fémur. L'amélioration des valeurs du score T du trochanter accompagnait les niveaux de score T du col du fémur et des vertèbres lombaires. La différence du niveau de départ au 12^{ème} mois après la TRMN du score T de la ligne intertrochantérique était en corrélation avec les scores T du col du fémur et de la vertèbre lombaire 3 mais pas avec les autres vertèbres lombaires. Une amélioration des valeurs du score T du col du fémur était en corrélation avec toutes les autres augmentations de paramètres.

Les taux sériques d'ostéocalcine ont changé de façon significative au cours des 12 mois dans la totalité du groupe, en moyenne de 55% environ (graphique 2).

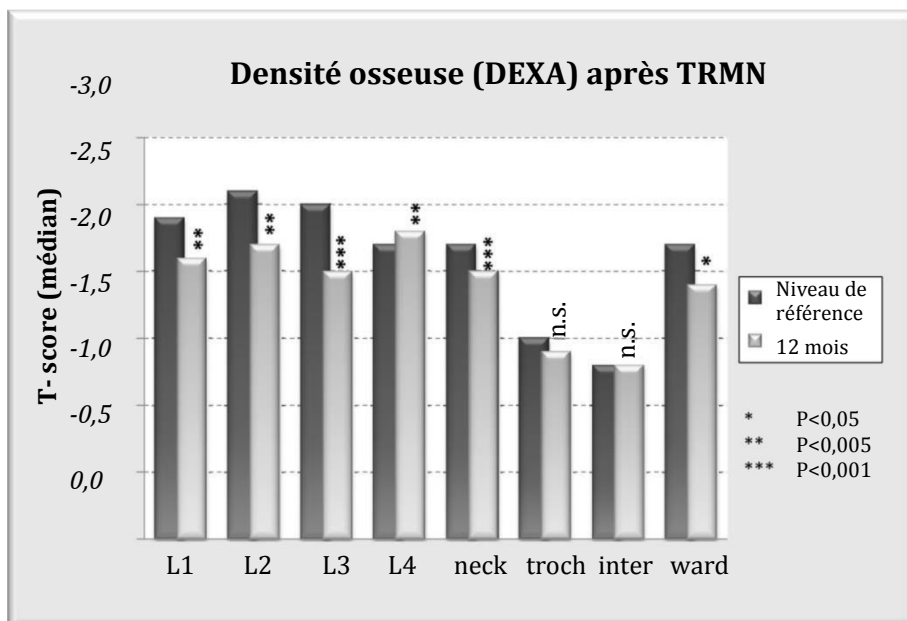
Score T Zone	Niveau de référence		12 mois		Importance
	MW ± S	Médian	MW ± S	Médian	
L1	-2,0 ± 1,23	-2,4	-1,9 ± 1,22	-2,1	p < 0,005
L2	-2,2 ± 1,07	-2,6	-2,1 ± 1,22	-2,2	p < 0,005
L3	-2,3 ± 1,30	-2,5	-2,0 ± 1,32	-2,0	p < 0,001
L4	-2,1 ± 1,48	-2,2	-1,9 ± 1,63	-2,3	p < 0,005
OSH	-2,1 ± 0,87	-2,2	-2,1 ± 1,51	-2,0	p < 0,001
Troch	-1,4 ± 1,91	-1,5	-1,4 ± 0,91	-1,4	n.s.
Inter	-1,3 ± 1,82	-1,3	-1,3 ± 1,77	-1,3	n.s.
Ward	-2,1 ± 1,95	-2,2	-2,1 ± 0,91	-1,9	p < 0,05

Tableau 1 : Résultats de la mesure de densité osseuse à l'aide de DEXA au niveau de référence et 12 mois après la TRMN

L1 – L4 = Zone vertèbres lombaires (L1, L2, L3, L4) ;
neck = col du fémur ;
troch = trochanter ;
inter = zone intertrochantérique ;
ward = triangle de Ward ;

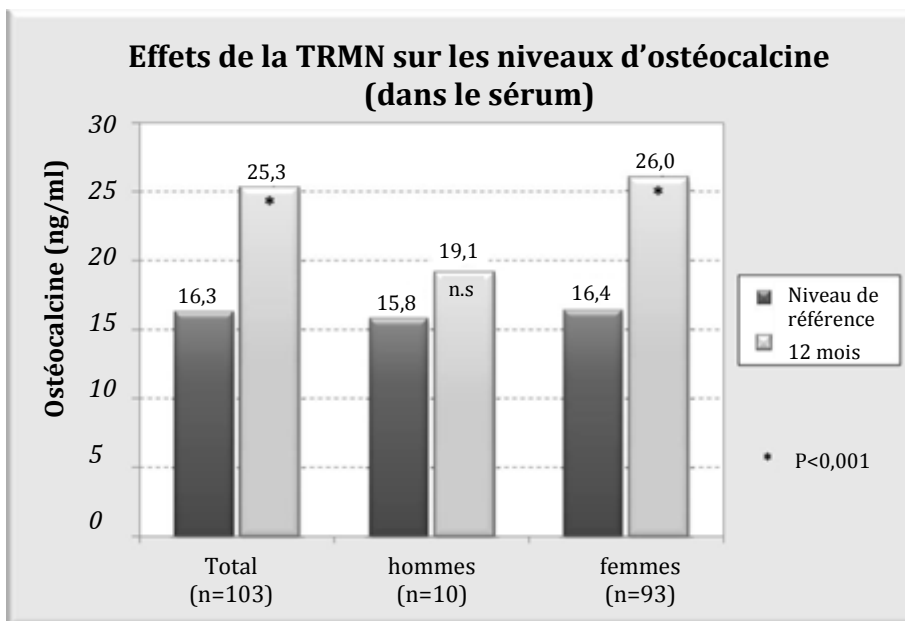
Valeur moyenne plus/moins variation standard et médiane des scores T, p montre l'importance de la modification entre le niveau de référence et une année

Il est intéressant de noter qu'une diminution des niveaux de beta-crosslaps accompagne une augmentation des scores T dans le grand trochanter (corrélation significative p < 0,005 selon Spearman).



Graphique 1 : mesure DEXA de la densité osseuse (score T) de 103 patients atteints d'ostéoporose avant et 12 mois après la TRMN. * montre des modifications significatives

Les crosslaps sont des fragments de collagène. Au cours de la perte osseuse dans l'ostéoporose, le collagène est dégradé et les crosslaps (β -CTX) sont libérés. Des concentrations élevées de crosslaps suggèrent une perte osseuse accrue. Nous avons examiné les effets de la TRMN sur β -CTX chez tous les participants à l'étude. La concentration sérique de Beta-Crosslaps est restée relativement stable, avec env. $0,3 \pm 0,2$ pendant la durée de l'étude, n'a augmenté que légèrement, mais était significativement accrue chez les femmes et donc aussi dans la totalité du groupe en raison du nombre élevé de cas (graphique 3). Suite aux modifications minimales dans le cadre physiologique, on ne peut pas supposer de perte osseuse accrue, le résultat suggère éventuellement qu'il faille renouveler le traitement de l'ostéoporose par TRMN après une année.



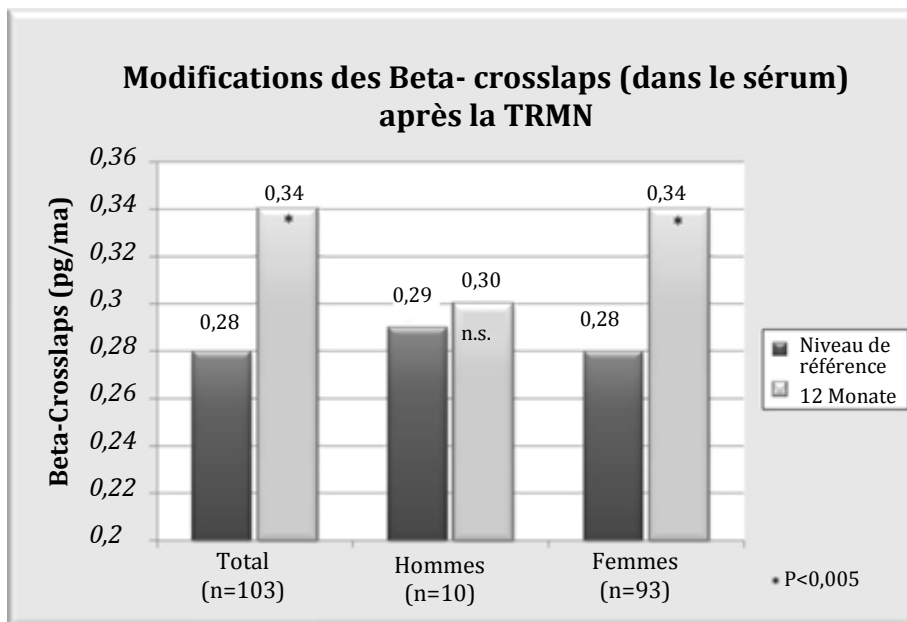
Graphique 2 : taux d'ostéocalcine dans le sérum des patients atteints d'ostéoporose (divisé en groupe total, hommes et femmes) au niveau de référence et 12 mois après la TRMN

4. Discussion

L'ostéoporose est une maladie qui conduit souvent à une morbidité accrue si elle n'est pas traitée.

12 mois après l'application thérapeutique d'un traitement par résonance magnétique nucléaire, la densité osseuse (DEXA) était notablement plus élevée et le paramètre de perte osseuse, ostéocalcine, avait augmenté en même temps (graphiques 1, 2).

La mesure DEXA représente aujourd'hui « l'étalon-or » dans la mesure de la densité osseuse. Elle offre une excellente précision et présente un faible rayonnement (RINGE 2003). Les zones de mesure les plus fréquemment utilisées sont la colonne vertébrale et la hanche (fémur proximal/zone du trochanter). C'est pourquoi, dans nos examens, des mesures DEXA ont été réalisées sur le col du fémur, le trochanter, le triangle de Ward et la région fémorale intertrochantérique.. Actuellement, l'OMS recommande de mesurer la densité osseuse sur la colonne vertébrale et le fémur proximal à l'aide de DEXA pour diagnostiquer une ostéoporose (KANIS et al., 2008).



Graphique 3 : taux de beta-crosslaps dans le sérum de patients atteints d'ostéoporose (divisé en groupe total, hommes et femmes) au niveau de référence et 12 mois après la TRMN

Le dénosumab, un anticorps monoclonal contre le RANKL, qui est administré 2 fois par an, peut réduire le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche en cas d'ostéoporose ; parallèlement, selon la bibliographie, la densité osseuse, sous ce traitement, s'améliore d'environ 6% (colonne lombaire) et 3% (hanche) après une thérapie de 12 mois (CUMMINGS et al., 2009). Des améliorations significatives de la densité osseuse par les bisphosphonates ont été démontrées d'une ampleur de 2,4 à 3,7% (risedronate ou alendronate) sur la hanche et de 4,2 à 6 % sur la colonne lombaire après 24 mois (non pas 12 ! comme dans nos examens) (REIS et al., 2008). De façon surprenante, la thérapie par résonance magnétique nucléaire a augmenté la densité osseuse au cours d'une année dans les mêmes proportions ou même un peu plus (jusqu'à 10%). Parallèlement, la TRMN peut compenser la perte osseuse physiologique jusqu'à 4% en plus.

Les taux d'ostéocalcine accompagnent rigoureusement l'ampleur de la formation osseuse et sont considérés par conséquent comme marqueurs sensibles dans l'ostéoporose. (DELMAS et al., 1990). La plupart du temps, on trouve des valeurs d'ostéocalcine normales ou légèrement réduites dans l'ostéoporose et la différenciation entre les différents groupes est plutôt mauvaise, mais il existe une corrélation claire avec la perte osseuse spontanée

(SEIBEL & RAUE 1993; SEIBEL 2003). La mesure systématique du renouvellement des cellules osseuses n'est pas recommandée, mais une définition des marqueurs osseux peut être renouvelée, dans le cadre d'un traitement de l'ostéoporose, après 3 à 6 mois afin de documenter la réussite du traitement. (WHEATER et al., 2013). On a pu observer de façon intéressante une augmentation significative des taux d'ostéocalcine ($p < 0,001$) au sens d'une augmentation de la densité osseuse dans l'ensemble du collectif et également chez les femmes, qui représentaient env. 90% du collectif. Les faibles modifications des crosslaps suggèrent plutôt une perte osseuse très peu influencée. Les champs électromagnétiques pulsés pouvant stimuler l'ostéogénèse, la FDA en Amérique a reconnu les champs électromagnétiques pulsés comme méthode efficace de traitement de l'ostéoporose. (BASSETT 1989). Des études récentes ont pu montrer les effets inhibiteurs des champs électromagnétiques pulsés sur l'ostéopénie chez le rat. A cette occasion, les influences sur l'équilibre en minéraux et les taux d'ostéogénèse par la stimulation des gènes de Wnt1, OPG, ostéocalcine, LRP5 et autres ont été montrées (ZHOU et al., 2013). A l'inverse, d'autres groupes de chercheurs n'ont trouvé aucune indication de l'efficacité des champs électromagnétiques pulsés dans le traitement de l'ostéoporose (VAN DER JAGT et al., 2012). Des études de notre groupe de travail ont pu présenter l'influence de la thérapie par RMN sur le métabolisme NFAT des cellules osseuses et chondrosarcomes (KULLICH et al., 2009). En accord avec nos études avec la TRMN, les champs électromagnétiques pulsés devraient moduler l'ostéoclastogénèse et la perte osseuse subséquente via l'anhydrase carbonique NFAT II (CAII) et le RANK (HE et al., 2014).

L'application d'une TRMN d'une heure par jour pendant 10 jours consécutifs a été estimée efficace. Bien que la thérapie par résonance magnétique nucléaire ait fait ses preuves en Allemagne dans le traitement de l'ostéoporose depuis plus de 10 ans déjà, il n'existe que peu d'études cliniques sur le thème TRMN et ostéoporose. Les résultats d'un groupe allemand qui ont établi la densité osseuse à l'aide de la QCT (quantitative Computertomographie) 6 mois après un traitement par résonance magnétique nucléaire de tout le corps (10 x 1 h) sont comparables à nos études. Après 6 mois, on a pu trouver une augmentation significative de la densité osseuse ($p < 0,05$) dans le groupe traité par TRMN, mais pas encore dans le groupe de comparaison traité par bisphosphonates. Parallèlement à cela, les scores sur la qualité de vie de l'ostéoporose, du score Fairbank se sont nettement améliorés mais aussi le questionnaire Roland & Morris du handicap sous traitement par résonance magnétique nucléaire (HANDSCHUH & MELZER 2008). Afin de comprendre les effets de la TRMN sur les processus cellulaires, notre groupe de travail a effectué des examens microarray et a pu montrer que la TRMN a des effets sur la régulation du métabolisme NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells), mais aussi sur le métabolisme du calcium dans certaines lignées cellulaires d'ostéosarcome (KULLICH et al., 2009; STEINECKER- FROHNWIESER et al., 2009). La perte osseuse annuelle s'élevant physiologiquement de 0,5 à 1 % et pouvant aller jusqu'à 4% après la ménopause (BARTL 2004), une thérapie non médicamenteuse comme la TRMN pourrait être une bonne alternative ou une mesure additive pour améliorer la densité osseuse réduite

(comme cela a été présenté dans l'étude actuelle par la mesure DEXA).
Une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée est recommandée afin de pouvoir garantir les effets présentés de la TRMN sur l'ostéoporose.

Bibliographie

- BARTL (ed.) (2004) : Osteoporose: Prävention – Diagnostik – Therapie. Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- BASSET C. A. (1989) : Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields (PEMFs). *Crit Rev Biomed Eng*, 17: 451-529
- CUMMINGS S. R., J. SAN MARTIN, M. R. MCCLUNG, E. S. SIRIS, R. EASTELL, et al. (2009): Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*, 361(8): 756-65
- DELMAS P. D., C. CHRISTIANSEN, K. G. MANN, P. A. PRICE (1990) : Bone Gla Protein (Osteocalcin) Assay Standardization Report. *J Bone Min Res*, 5(1): 5-11
- HANDSCHUH T., C. MELZER (2008) Behandlung der Osteoporose mit MBST® KernSpin. *ORTHODOC 5* (Sonderdruck): 1- 4
- HE J., Y. ZHANG Y, J. CHEN, S. ZHENG, H. HUANG, X. DONG (2014) : Effects of pulsed electromagnetic fields on the expression of NFATc1 and CAII in mouse osteoclast-like cells. *Aging Clin Exp Res*, 29: PMID: 24869857
- KAMEL H. K. (2007) : Update on Osteoporosis Management in Long-term Care: Focus on Bisphosphonates. *J Am Med Dir Assoc*, 8: 434-440
- KANIS J. A., E. V. MCCLOSKEY, H. JOHANSSON, A. ODEN, L. J. MELTON, N. KHALTAEV (2008) : A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*, 42: 467-475
- KULLICH W., J. OVERBECK, H. U. SPIEGEL (2013) : One-year-survey with multicenter data of more than 4.500 patients with degenerative rheumatic diseases treated with therapeutic nuclear magnetic resonance. *J Back Musculoskelet Rehabil* 26(1): 93-104
- KULLICH W., L. WEIGL, B. STEINECKER, H. G. KRESS (2009) : NFAT-Modulation in Knochen- und Knorpelzellen durch therapeutische Kernspinresonanz. <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkou2009/09dkou591.shtml>
- LEVERS A., M. STAAT, W. VAN LAACK (2011) : Analyse der Langzeitwirkung der MBST® Kernspinresonanz Therapie bei Gonarthrose. *Orthopädische Praxis* 47(11), Sonderdruck.
- NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (2006) : Fast Facts. <http://nof.org/osteoporosis/diseasefacts.htm>. Accessed July 28
- REIS D. M., D. HOSKING, D. KENDLER, M. L. BRANDI, J. D. WARK, et al. (2008) : A comparison of the effect of alendronate and resedronate on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: 24-month results from FACTS-International. *Int J Clin Pract*, 62(4): 575-584
- RINGE J. (ed.) (2003) : Osteoporose Dialog. Thieme Verlag, Stuttgart, New York

- SEIBEL M. J. (2003) : Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis: useful or not? *J Endocrinol Invest*, 26(5): 464-471
- SEIBEL M. J., F. RAUE (1993) : Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung bei der Osteoporose-Diagnostik. Stellungnahme der Sektion « Calcium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel ». *Endokrin Info*, 17: 18-22
- STEINECKER-FROHNWIESER B., L. G. WEIGL, C. HÖLLER, E. SIPOS, W. KULLICH, H. G. KRESS (2009) : Influence of NMR therapy on metabolism of osteosarcoma- and chondrosarcoma cell lines. *Bone*, 44(2): 295
- STEINECKER-FROHNWIESER B., L. WEIGL, G. WEBERHOFER, W. KULLICH, H.G KRESS (2014): The Influence of Nuclear Magnetic Resonance Therapy (NMRT) and Interleukin IL1- β Stimulation on Cal 78 Chondrosarcoma Cells and C28/I2 Chondrocytes. *J Orthopedics Rheumatol* 1(3): 9
- TEMIZ-ARTMANN A., P. LINDER, P. KAYSER, I. DIGEL, G.M. ARTMANN, P. LÜCKER P. (2005): NMR in vitro effects on proliferation, apoptosis, and viability of human chondrocytes and osteoblasts. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 27(6): 391-4
- VAN DER JAGT O. P., J. C. VAN DER LINDEN, J. H. WAARSING, J. A. VERHAAR, H. WEINANS (2012) : Systemic treatment with pulsed electromagnetic fields do not affect bone microarchitecture in osteoporotic rats. *Int Orthop* 36(7): 1501-1506
- WHEATER G., M. ELSHAHALY, S.P. TUCK, H.K. DATTA, J. M. VAN LAAR (2013) : The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med* 11: 201.
- ZHOU J., S. CHEN, H. GUO, L. XIA, H. LIU, Y. QIN, C. HE (2013) : Pulsed electromagnetic field stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in ovariectomized rats. *Rheumatol Int* 33(5): 1135-1141

Correspondance

Univ.-Doz. Dr. Werner Kullich
 Ludwig Boltzmann Cluster de rhumatologie, balnéologie et réhabilitation
 Ludwig Boltzmann Service de réhabilitation, Saalfelden, Autriche
 Thorerstraße 26
 5760 Saalfelden
 Autriche