



R. Markoll

Pulsierende Signal Therapie® (PST™) für Knochen- und Knorpelbildung – eine Hypothese*

Pulsed Signal Therapy® (PST™) for Bone and Cartilage Formation – a Postulate

Summary

Bone possesses electromechanical properties and natural biopotentials, triggered by mechanical loading, and essential in bone remodeling. It has been found that various stimuli, including electrical stimuli, such as pulsed electromagnetic fields (PEMF), are capable of eliciting repair and adaptive remodeling processes. Positive effects on osteoblasts and chondrocytes by PEMF have been well cited in the literature and various hypotheses have been proposed as to their exact mechanism of action. Pulsed Signal Therapy® (PST™) unique constellation of energy parameters lie within the effective range known for bone remodeling. Preliminary data from a previous pilot study, demonstrating PST™ positive effects on the remodeling process, is currently being investigated in a long-term, multicenter, Post-Marketing Surveillance Osteoporosis Study.

Key words: PEMF – PST™ – bone remodeling – osteoporosis – connective tissue

Zusammenfassung

Knochengewebe besitzt elektromechanische Eigenschaften und natürliche Biopotenziale, die von ausschlaggebender Bedeutung für den Aufbau und die dynamische funktionelle Anpassung des Knochengewebes sind. Verschiedene Faktoren, einschließlich elektrischer Stimuli wie gepulste elektromagnetische Felder (PEMF), sind in der Lage, diese Knochenumbauvorgänge auszulösen. Positive Effekte der PEMF auf Osteoblasten und Chondrozyten wurden bereits beobachtet und verschiedene Hypothesen bezüglich ihres Wirkungsmechanismus aufgestellt. Die einzigartige Kombination der Energieparameter der Pulsierenden Signal Therapie® (PST™) liegt innerhalb des Bereiches, der im Knochengewebe beobachtet wird. Die Ergebnisse einer Pilotstudie zeigten positive Effekte der PST™ auf Knochenaufbauprozesse. Zur Überprüfung dieser Resultate wird momentan eine Langzeit-MultiCenter-Osteoporose-Beobachtungsstudie durchgeführt.

Schlüsselwörter: PEMF – PST™ – Knochenaufbau – Osteoporose – Bindegewebe

■ Von der biochemischen und biophysikalischen Ebene ...

Seit langem ist anerkannt, dass Knochengewebe elektromechanische Eigenschaften und natürliche Biopotenziale besitzt, die von ausschlaggebender Bedeutung für den Aufbau und die dynamische funktionelle Anpassung des Knochengewebes sind. Diese Eigenschaften wurden zuerst von Yasuda, Fukada, Bassett, Becker und anderen beobachtet. Sie stellten fest, dass als Reaktion auf mechanische Belastungen Reparatur- und adaptive Umbildungsprozesse auftraten und dass sich solche Reaktionen auch durch einen elektrischen Stimulus hervorrufen ließen (1). In der Folge befassten sich zahlreiche Arbeiten mit der Applikation exogener elektrischer Ströme einschließlich gepulster elektromagnetischer Felder (PEMF) zur Imitation der natürlich hervorgerufenen physiologischen und mechanischen Belastungen, wie sie für die Knochenbildung erforderlich sind. Dieses Ziel wurde mit großem Erfolg erreicht. Heute haben Forscher ihren Blickwinkel erweitert und konzentrieren sich darauf, den Wirkungsmechanismus solcher Felder auf molekularer Ebene zu erhellen. Allerdings sind, auch wenn bereits einige Hypothesen vorgeschlagen wurden, die primären biochemischen und biophysikalischen Effekte auf molekularer oder Ionenebene weiterhin unklar.

* Nach einem Vortrag auf der 52. Jahrestagung der Vereinigung Süddeutscher Orthopäden e. V. in Baden-Baden 2004.

■ ... auf die biologische und biomolekulare Ebene ...

Die enchondrale Knochenbildung erfolgt im Rahmen einer komplexen Ereigniskette, bei der in prächondrogene Zellen gesendete mesenchymale Vorstufen als Reaktion auf extrinsische Faktoren (Matrixmoleküle, Wachstumsfaktoren und Zytokine) einer Reihe autokrin/parakrin modulierter morphologischer und biochemischer Modifikationen unterliegen, damit sie sich von undifferenzierten Zellen in hypertrophe Chondrozyten oder Osteoblasten fortentwickeln (2). Die Differenzierung ist daher von Faktoren der Mikroumgebung abhängig. Knochenmark-Stromazellen (BMSC) besitzen das Potenzial, sich nicht nur in Osteoblasten, sondern auch in Chondrozyten zu differenzieren (3). Tatsächlich wurde hinreichend nachgewiesen, dass sie die Fähigkeit zur Differenzierung in spezialisierte Bindegewebszellen besitzen und Knochengewebe entstehen lassen (3, 4, 5, 6). Verschiedene Faktoren wie z. B. Wachstumsfaktoren wirken sich auf die Proliferationsrate der BMSC und deren osteogenes Potenzial aus (6, 7), es wurde jedoch niemals festgestellt, ob dieselben Faktoren auch das chondrogene Potenzial der BMSC beeinflussen. In einer Studie von *Mastrogiacomo* et al. (2) im Jahr 2001 wurden FGF2 (Fibroblast Growth Factor 2), PDGFbb (Platelet Derived Growth Factor bb), EGF (Epidermal Growth Factor) und IGF (Insulin-like Growth Factor) auf ihre Wirkung auf die BMSC unter der Fragestellung untersucht, ob sie sowohl deren osteogenes als auch deren chondrogenes Potenzial beeinflussen. Man fand, dass FGF2 am wirkungsvollsten zum Erhalt der BMSC in einem unreifen Stadium als Vorstufe von Knorpel- und Knochenzellen beitrug und die Wiederherstellung von Knorpelgewebe parallel zu der von Knochengewebe verläuft (2).

■ ... und nun ...

Angesichts der beiden oben geschilderten Szenarien erscheint der Schluss logisch, dass Chondrozyten und Osteoblasten auf ähnliche und

in manchen Fällen identische extrinsische Faktoren in vergleichbarer Weise reagieren. Trifft dies zu, könnte man die Hypothese aufstellen, dass beide auch auf Stimulation durch PEMF reagieren und, falls ja, dies in vergleichbarer Weise tun (beide also entweder positiv oder negativ). In der Literatur sind die positiven Effekte der PEMF-Stimulation auf Osteoblasten und Chondrozyten zum Aufbau von Knochen- und Knorpelgewebe gut belegt. Eine von mehreren zum exakten Wirkungsmechanismus von PEMFs aufgestellten Hypothesen schlägt vor, dass sie die Aktivität primärer Aktivatoren über Signalwege modulieren, darunter Hormone (Nebenschilddrüsenhormon, PGE₂, TGF-β1), Wachstumsfaktoren (TGF-β1, FGF-2) und Zytokine (IL-1) (1, 8–14). Von PTH (Parathormon) ist beispielsweise bekannt, dass es bei PEMF-Exposition (mit einer Periode von 15,4 Hz wiederkehrende Folgen kürzerer Impulse von durchschnittlich 2 Gauß) (15) direkten Effekt auf die Chondrozytendifferenzierung besitzt. Ohne PEMFs wirken sich PTH und BMP (Bone Morphogenetic Protein, Knochenzellen-Reifungsfaktor) auf die Differenzierung und Proliferation von Chondrozyten aus (16). Es konnte nicht nur gezeigt werden, dass PEMFs einen reproduzierbaren osteogenen Effekt *in vitro* besitzen, sondern gleichzeitig, dass sie die mRNA- (messenger RNS) -Expression von BMP-2 und BMP-4 durch Reversetranskriptions-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) bei Osteoblasten-Kulturen aus der Schädeldecke von Ratten steigern (17). *Hiraki* et al. (15) beobachteten eine erhöhte Expression osteoblastischer Phänotypen als Ergebnis einer feldinduzierten Differenzierung der Chondrozyten von Hasen, die einem klinisch wirksamen Therapiegerät ausgesetzt waren.

Untersuchungen, bei denen elektrische Felder unterschiedlicher Frequenz zur Anwendung kamen, haben gezeigt, dass Knochenzellen frequenzabhängig auf elektrische Felder reagieren (18) und die wirksamsten Frequenzen im Bereich zwischen 10 und 30 Hz liegen, also nahe den Frequenzen, die am häufigsten bei Knochen lebender Tiere

beobachtet wurden (14). Die einzigartigsten energetischen Parameter der PST™, nämlich niedrige biologische Frequenzen (10–20 Hz), quasi-rechteckige Wellenform und gemessene Feldstärken (Intensität), die hauptsächlich im Bereich zwischen 0,5 und 1,5 mT (entspr. 5–15 Gauß) liegen, sind innerhalb dieses Wirkungsbereichs angesiedelt, was den Erfolg der PST™ bei der Behandlung chronischer Schmerzzustände erklärt, die mit Verletzungen des Bindegewebes (Knorpel, Sehnen, Bänder und Knochen) oder Arthrose einhergehen, und auch die Erfolge bei der Behandlung traumatischer Weichteilverletzungen mit Gelenkbeteiligung. PST™ wurde nicht nur in weltbekannten wissenschaftlichen Fachzeitschriften positiv besprochen, sondern auch am 23. April 2003 unter der Europäischen Patentschrift EP 1 119 393 B1 und am 25. Februar 2003 unter Patentnummer US 6.524.233 für die elektromagnetische Stimulation von Knorpelgewebe veröffentlicht.

■ Mittlerweile ...

Angesichts der hier aufgeführten Argumente erscheint die Verwendung der PST™ für die Behandlung von Frauen nach den Wechseljahren, die unter Osteoporose leiden, in der Tat gerechtfertigt. Darüber hinaus wurde die PST™ als therapeutische Methode zur Behandlung von Erkrankungen des Bewegungsapparates und damit von Bindegewebskrankungen, unter die auch Osteoporose fällt, medizinisch geprüft und zertifiziert. PST™ wird weltweit in ca. 750 Therapiezentren eingesetzt (ca. 500 in Deutschland). Pilotstudien bei Frauen nach den Wechseljahren, die unter Osteoporose leiden, haben vielversprechende Erfolge aufzuweisen, da PST™ die Knochenbildung zu stimulieren scheint – ein Effekt, der parallel zu dem bei der Knorpelregeneration beobachteten Effekt auftritt.

Unter Osteoporose leiden die meisten älteren Menschen. Insbesondere für Frauen nach den Wechseljahren ist sie ein ernsthaftes Problem, da sie häufig zu Frakturen führt. Übungen mit Gewichten und gesteigerte Kalziumzufuhr können

hilfreich sein, auch verschiedene Medikamente sind erhältlich, doch die erzielten Verbesserungen sind gering und mit Nebenwirkungen verbunden, die ihre Nutzbarkeit einschränken. Bereits zwischen 1978 und 1980 wurden kontrollierte Studien mit über 100 Frauen im Alter zwischen 55 und 75 Jahren durchgeführt, bei denen Untersuchungen eine mittelgradige bis fortgeschrittene Osteoporose nachgewiesen haben. Dabei wurde beobachtet, dass PST™ eine statistisch signifikante Steigerung der durchschnittlichen Knochendichte erzielte. Derzeit werden weitere klinische Studien mit Frauen, die unter postmenopausaler Osteoporose leiden, durchgeführt. Die Ergebnisse einer Pilotstudie zeigten positive Effekte der PST™ auf Knochenaufbauprozesse. Zudem berichteten Patienten eine behandlungsbegleitende Reduktion ihrer durch degenerative Wirbelsäulenveränderungen bedingten Schmerzen, falls diese vorhanden waren. Zur Überprüfung dieser Resultate wird momentan eine Langzeit-MultiCenter-Osteoporose-Beobachtungsstudie durchgeführt. Der diesbezügliche Nutzen der PST™ ist angesichts der anerkannten und dokumentierten Erfolge dieser Therapieform in der Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen nicht überraschend (19, 20, 21, 22).

Literatur

- Spadaro, J. A.: Mechanical and electrical interactions in bone remodeling. *Bioelectromagnetics*. 18 (3) (1997) 193–202.
- Mastrogiacomo, M., R. Cancedda, R. Quarto: Effect of different growth factors on the chondrogenic potential of human bone marrow stromal cells. *Osteoarthritis and Cartilage*, 9, Supplement A, (2001) 36–40.
- Johnstone, B., T. M. Hering, A. I. Caplan, V. M. Goldberg, J. U. Yoo: In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Exp Cell Res* 238 (1998) 265–272.
- Berestford, J. N., J. H. Bennett, C. Devlin, P. S. Leboy, M. E. Owen: Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci*. 102(Pt 2) (1992) 341–351.
- Caplan, A. I., S. P. Bruder: Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Review-Trends in Molecular Medicine* 7 (6) (2001) 259–264.
- Martin, I., A. Muraglia, G. Campanile, R. Cancedda, R. Quarto: Fibroblast growth factor-2 supports ex vivo expansion and maintenance of osteogenic precursors from human bone marrow. *Endocrinology* 138 (1997) 4456–4462.
- Muraglia, A., I. Martin, R. Cancedda, R. Quarto: A nude mouse model for human bone formation. *Bone May*, 22(5) (suppl) (1998) 131–134.
- Luben, R. A.: Effects of low-energy electromagnetic fields (pulsed and DC) on membrane signal transduction processes in biological systems. *Health Physics* July 61(1) (1991) 15–28.
- Chang, K., W. Hong-Shong Chang: Pulsed electromagnetic fields prevent osteoporosis in an ovariectomized female rat model: A prostaglandin E2-associated process. *Bioelectromagnetics*. 24(3) (2003) 189–198.
- Luben, R. A., C. D. Cain, M. C. Chen, D. M. Rosen, W. R. Adey: Effects of electromagnetic stimuli on bone and bone cells in vitro: Inhibition responses to parathyroid hormone by low-energy low-frequency fields. *Proc Natl Acad Sci USA*, July 79 (1982) 4180–4184.
- Guerkov, H. H., C. H. Lohmann, Y. Liu, D. D. Dean, B. J. Simon, J. D. Heckman, Z. Schwartz, B. D. Boyan: Pulsed electromagnetic fields increase growth factor release by nonunion cells. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. (384) (2001) 265–279.
- McLeod, K. J., H. J. Donahue, P. E. Levin, C. T. Rubin: Low-frequency sinusoidal electric fields alter calcium fluctuations in osteoblast-like cells. In: C. T. Brighton, S. R. Pollack (eds.) *Electromagnetics in Biology and Medicine*. San Francisco, CA: San Francisco Press, Inc (1991) chap 19.
- Ryaby, J. T., R. J. Fitzsimmons, N. A. Khin, P. L. Culley, F. P. Magee, D. J. Baylink et al.: A growth factor-dependent model for magnetic field regulation of bone formation. Presented at the Thirteenth Annual Meeting of the Bioelectrical Repair and Growth Society; October 10–13, Dana Point, CA. BRAGS (1993) 42.
- <http://books.nap.edu/books/0309054478/html> Possible Health Effects of Exposure to Residential Electric and Magnetic Fields, (1997) Commission on Life Sciences (CLS), 1997.
- Hiraki, Y., N. Endo, M. Takigawa, A. Asada, H. Takahashi, F. Suzuki: Enhanced responsiveness to parathyroid hormone and induction of functional differentiation of cultured rabbit costal chondrocytes by a pulsed electromagnetic field. *Biochim Biophys Acta*; Oct 22 931 (1) 1987) 94–100.
- Minina, E., H. M. Wenzel, C. Kreschel, S. Karp, W. Gaffield, A. P. McMahon, A. Vortkamp: BMP and Ihh/PTHrP signaling interact to coordinate chondrocyte proliferation and differentiation. *Development*. Nov; 128 (22) (2001) 4523–4534.
- Bodamyali, T., B. Bhatt, F. J. Hughes, V. R. Winrow, J. M. Kanczler, B. Simon, J. Abbott, D. R. Blake, C. R. Stevens: 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 (1998) 458–461 (ARTICLE NO. RC989243).
- McLeod, K. J., C. J. Rubin: Frequency specific modulation of bone adaptation by induced electric fields. *J. Theor. Biol.* 145 (1990) 385–396.
- Markoll, R.: Pulsed Signal Therapy: a practical guide for clinicians. In: R. S. Weiner (ed.), *A Practical Guide for Clinicians*. CRC Press. (2001) 715–728.
- Perrot, S., M. Marty, A. Kahan, C.-J. Menkés et al.: Efficacy of Pulsed Electromagnetic Therapy in Painful Knee Osteoarthritis (abstract). *Arthritis Rheum*. 41(3) (suppl) (1998) 357.
- Kornhauser, S. H.: Pulsed Signal Therapy: Powerful Pain Relief and Promising Potential: Interview with Dr. Richard Markoll. *Medical Electronics* 30 (3) (1999) 44–49.
- Hershler, C., A. Sjaus: Pulsed Signal Therapy: Treatment of Chronic Pain due to Traumatic Soft Tissue injury. *International Medical Journal* 6 (3) (1999) 167–173.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Dr. rer. nat. R. Markoll,
Wissenschaftlicher Direktor
INFINOMED
Implerstr. 7,
D-81371 München