

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

Efectele terapiei cu câmp magnetic pulsatil la pacienții cu
gonartroză

- Rezumatul tezei de doctorat -

Doctorand: **Ionuț-Mihai Moldovan**

Conducător doctorat: **Liviu Vladimir Pop**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CLUJ-NAPOCA
2012

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Electromagnetismul	17
1.1 Introducere	17
1.2 Istoric	18
1.3 Istoricul utilizării electromagnetismului în medicină	20
2. Fizica electromagnetismului	23
2.1. Magneții permanenți	23
2.2. Câmpul magnetic produs de curentul electric liniar	24
3. Electromagnetismul, de la fizică la biofizică	27
3.1. Clasficarea undelor electromagnetice	27
3.2. Mecanismele de acțiune ale câmpului magnetic pulsatil asupra țesuturilor biologice	28
3.3. Efectele câmpului magnetic pulsatil asupra țesutului osos	29
3.4. Efectele câmpului magnetic pulsatil asupra cartilajului articular	30
3.4.1. Efectele in vitro și ex vivo ale câmpului magnetic pulsatil asupra cartilajelor articulare	30
3.4.2. Studiile clinice ale terapiei cu câmp magnetic pulsatil la pacienții cu artroză	31
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru	37
2. Metodologie generală	39
3. Studiul 1 – Efectele câmpului magnetic pulsatil asupra proprietăților electrice ale proteinelor din lichidul articular	41
3.1. Introducere	41
3.2. Ipoteza de lucru	42
3.3. Material și metodă	42
3.4. Rezultate	42
3.5. Discuții	47
3.6. Concluzii	49
4. Studiul 2 – Efectele structurale ale terapiei cu câmp magnetic continuu și pulsatil asupra explantelor articulare umane	51
4.1. Introducere	51
4.2. Ipoteza de lucru	52
4.3. Material și metodă	52
4.3.1. Prelevarea cartilajelor	52
4.3.2. Tratamentul cartilajelor	53
4.3.3. Procesarea țesuturilor	53
4.3.4. Procedura de examinare	53
4.3.5. Prelucrarea statistică a rezultatelor	54
4.4. Rezultate	54
4.5. Discuții	60
4.6. Concluzii	62

5. Studiul 3 - Efectele terapiei cu câmp magnetic pulsatil focalizat la pacienții cu gonartroză, un studiu randomizat, controlat prin placebo	63
5.1. Introducere	63
5.2. Ipoteza de lucru	63
5.3. Material și metodă	63
5.3.1. Loturi	63
5.3.2. Variabile	64
5.3.3. Criterii de includere în studiu	65
5.3.4. Criterii de excludere din studiu	65
5.3.5. Prelucrarea statistică a rezultatelor	65
5.4. Rezultate	66
5.4.1. Caracteristicile loturilor studiate	66
5.4.2. Evoluția parametrilor studiați în lotul placebo	71
5.4.3. Evoluția parametrilor studiați în lotul activ	75
5.4.4. Evoluția comparativă a parametrilor studiați între cele două loturi	78
5.4.5. Modificările parametrilor studiați în cele două subploturi (fără stadiile Kellgren III și IV)	82
5.4.5.1. Modificările parametrilor studiați în subplotul placebo	82
5.4.5.2. Modificările parametrilor studiați în subplotul activ	85
5.4.5.3. Evoluția comparativă a parametrilor studiați în cele două subploturi	88
5.4.6. Efectele terapiei cu câmp magnetic pulsatil asupra valorilor tensiunii arteriale.	92
5.4.7. Efectele adverse ale terapiei cu câmp magnetic pulsatil focalizat	92
5.5. Discuții	93
5.6. Concluzii	94
6. Concluzii generale	95
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	97
REFERINȚE	99
ANEXA 1 - Fișa de urmărire a pacientului cu gonartroză	109
ANEXA 2 - Scorul histologic și histochimic Mankin modificat	115

CUVINTE CHEIE: câmp magnetic pulsatil, gonartroză, cartilaj articular, studiu clinic orb randomizat controlat placebo

REZUMAT

Electromagnetismul este în fizica modernă una din cele patru interacțiuni fundamentale ale Universului, alături de interacțiunea slabă, interacțiunea puternică și gravitația. Deși magnetismul și electricitatea au fost inițial observate și studiate separat, ele sunt contopite azi într-o singură forță deoarece reprezintă forme de manifestare ale aceleiași particule fundamentale: electronul.

Terapia cu câmp magnetic pulsatil a fost aprobată în 1979 de către Agenția națională a medicamentelor și dispozitivelor medicale din Statele Unite ale Americii (FDA) în terapia pseudartrozelor și a fracturilor neconsolidate. De atunci, metoda a fost testată în numeroase patologii precum cele ale sistemului nervos central, musculoscheletal și osteoarticular, în boli endocrine și oncologice.

Interesul față de efectele terapiei cu câmp magnetic pulsatil (CMP) în boala artrozică este în continuă creștere. Acest lucru se datorează în primul rând eficienței nesatisfăcătoare a terapiei medicamentoase în această patologie. În plus, terapia cu CMP prezintă un profil de siguranță foarte bun și proprietățile unui modulator de boală în patologia artrozică: inhibă apoptoza condrocitelor, stimulează proliferarea condrocitelor, stimulează sinteza matricei extracelulare, inhibă IL 1 β (moleculă cu efect catabolic asupra cartilajului articular) și stimulează sinteza TGF β (moleculă cu efect anabolic asupra cartilajului articular), efecte dovedite în studii experimentale in vitro sau ex vivo.

Prezenta teză de doctorat include un număr de trei studii experimentale. Primul studiu urmărește să identifice un posibil mecanism de acțiune al terapiei cu câmp magnetic pulsatil, și anume modificarea proprietăților electrice ale proteinelor expuse în CMP.

Al doilea studiu urmărește modificările morfopatologice ale terapiei cu câmp magnetic continuu (CMC) și CMP asupra explantelor cartilaginoase umane, provenite de la pacienți care au beneficiat de artroplastie totală de șold.

Cel de-al treilea experiment, mai relevant din punct de vedere clinic, este un studiu orb, randomizat, controlat prin placebo, care urmărește efectele terapiei cu câmp magnetic pulsatil asupra durerii și asupra parametrilor algo-funcționali rezultați din chestionarul Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) la pacienții cu gonartroză bilaterală primară, cu răspuns nesatisfăcător la terapia cronică cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Studiul 1 - Efectele câmpului magnetic pulsatil (CMP) asupra proprietăților electrice ale proteinelor din lichidul articular.

Ipoteza de lucru

Studiul de față își propune să studieze efectele CMP asupra proteinelor din lichidul articular prin analiza electroforetică a acestuia înainte și după expunerea în CMP.

Material și metodă

Zece artrocenteze au fost efectuate la 8 pacienți cu gonartroză reacționată și 2 pacienți cu spondilartropatie seronegativă. Lichidul articular al fiecărui pacient a fost introdus în două vacutainere. Primul a fost trimis la laborator, unde s-a făcut analiza electroforetică a proteinelor, iar al doilea a fost expus în câmp magnetic pulsatil focalizat la o intensitate de 300 Gauss și o frecvență de 1,5 Hz timp de 60 de minute, după care s-a realizat electroforeza proteinelor din lichidul articular.

Rezultate

Expunerea în câmp magnetic pulsatil nu a modificat proprietățile electrice ale proteinelor din lichidul articular la încheierea expunerii, valorile celor două loturi fiind foarte apropiate și nediferite semnificativ din punct de vedere statistic ($p > 0,05$).

În lichidul articular al pacienților cu gonartroză s-au identificat două fracțiuni proteice (albumine și alfa-1 globuline), în timp ce în lichidul articular al pacienților cu spondilartropatie seronegativă s-au identificat 3 fracțiuni proteice (albumine, alfa-1 globuline și alfa-2 globuline).

Analizând variația concentrației de albumine din lichidul articular cu durata bolii cu ajutorul dreptei de regresie a lui Pearson, am remarcat existența unei bune relații liniare între acești doi parametri (indice de determinare $R^2=0,74$). Astfel, cu cât durata bolii este mai mare, cu atât concentrația de albumină este mai mare.

În mod similar, cu cât durata medie a bolii a fost mai mică, cu atât concentrația de alfa-1 globuline din lichidul articular a fost mai mare (indice de determinare $R^2=0,71$).

La analiza regresiei multiple, folosind ca variabilă dependentă procentul de albumine din lichidul articular, iar ca variabile independente durata bolii și vârsta pacienților, am constatat o variație semnificativă statistic ($p=0,008$) a procentului de albumine doar cu durata bolii nu și cu vârsta pacienților.

Studiul 2 - Efectele structurale ale terapiei cu câmp magnetic continuu și pulsatil asupra explantelor articulare umane.

Ipoteza de lucru

Studiul de față își propune să studieze modificările morfologice ale câmpului magnetic pulsatil și continuu asupra explantelor articulare provenite la pacienți cu coxartroză care au beneficiat de artroplastie totală de șold.

Material și metodă

Zece cartilaje articulare de la nivelul capului femural au fost obținute de la pacienți care au beneficiat de artroplastie totală de șold. Cartilajul articular de la nivelul zonei neportante a capului femural, cu aspectul microscopic cel mai bun a fost detașat prin secțiune tangențială la suprafața osului. Apoi, piesa de cartilaj a fost fragmentată în 4 părți egale și transferată în patru recipiente sterile conținând 10ml mediu DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)(Lonza), Penicilină 100UI/ml și Streptomicină 100μg/ml (Lonza). Un prim fragment (lot inițial) a fost trimis în mai puțin de 36 de ore la laboratorul de Anatomie patologică al Spitalului CF Cluj-Napoca, unde s-a practicat colorația safranin orange. Celelalte trei fragmente au fost incubate în mai puțin de 6 ore de la operație, la 37°C timp de 4 zile.

Fragmentul al doilea a fost utilizat drept martor(lot control), fragmentul al treilea a fost tratat cu câmp magnetic continuu (lot CMC) la o intensitate 0,1 mT timp de 3 ore pe zi, iar al patrulea (lot CMP) cu câmp magnetic pulsatil cu frecvența de 1,5Hz și intensitatea de 30 mT timp de trei ore pe zi. După patru zile, cele trei fragmente au fost și ele analizate histochemic prin colorația safranin orange.

Evaluarea histologică și histochemică a cartilajelor a fost făcută de doi observatori independenți folosind scorul Mankin modificat. În acest sistem de gradare al cartilajului artrozic, 0-6 puncte sunt atribuite leziunilor matricei extracelulare, 0-3 puncte anomaliilor

condrocitare, 0-4 puncte scăderii progresive a intensității colorației safranin-orange și 0-1 puncte pentru pierderea integrității bordurii osteo-cartilaginoase.

Rezultate

Scorul Mankin modificat în lotul de control s-a agravat față de cel inițial (9,5 vs 8,95). În lotul tratat cu câmp magnetic continuu acesta a avut valori mai reduse față de lotul control (9,05), iar în lotul tratat cu câmp magnetic pulsatil scorul Mankin modificat a avut valori mai mici chiar față de lotul inițial(8,7). Cu toate acestea, diferențele înregistrate între loturi nu au fost semnificative din punct de vedere statistic, valoarea cea mai mică a probabilității înregistrându-se la compararea lotului control cu lotul tratat cu câmp magnetic pulsatil ($p=0,27$).

Variațiile scorului Mankin modificat în cele patru loturi s-a realizat în special pe seama modificării subscorului colorare safranin orange. În lotul de control acesta s-a agravat față de cel inițial (2,95 vs 2,5). În lotul tratat cu câmp magnetic continuu subscorul colorare safranin orange a avut valori mai reduse față lotul control (2,65) iar în lotul tratat cu câmp magnetic pulsatil acesta a avut valori mai mici chiar față de lotul inițial(2,45). Cu toate acestea, diferențele înregistrate între loturi nu au fost semnificative din punct de vedere statistic, valoarea cea mai mică a probabilității înregistrându-se la compararea lotului control cu lotul tratat cu câmp magnetic pulsatil ($p=0,14$), respectiv la compararea lotului inițial cu cel control ($p=0,17$).

Studiul 3 - Efectele terapiei cu câmp magnetic pulsatil focalizat la pacienții cu gonartroză, un studiu randomizat, controlat prin placebo.

Ipoteza de lucru

Studiul de față își propune să studieze efectele câmpului magnetic pulsatil focalizat (CMPF) de joasă frecvență(1,5 Hz) și medie intensitate (30 mT) la pacienții cu gonartroză bilaterală primară, cu un scor radiologic Kellgren-Lawrence ≥ 1 și o scală analog vizuală a durerii ≥ 4 , în ciuda consumului cronic de antiinflamatoare nesteroidiene și condroprotectoare.

Material și metodă

Un număr 70 de pacienți consecutivi diagnosticați cu gonartroză bilaterală primară au fost randomizați în două loturi: unul activ și unul placebo în raport de 1:1. Pacienții din lotul placebo au beneficiat de terapie locală cu ultrasunete ($0,5W/cm^2$), peloidoterapie locală (nămol de Techirghiol), și o formă de câmp magnetic continuu similar ca intensitate cu câmpul magnetic terestru, timp de 15 minute pe zi. Lotul activ a beneficiat de tratament local cu ultrasunete($0,5W/cm^2$), peloidoterapie locală și terapie cu câmp magnetic pulsatil focalizat la o frecvență de 1,5 Hz și o intensitate de 300 Gauss(30 mT) timp de 15 minute pe zi. Durata tratamentului în ambele loturi a fost de 10 zile. Fiecărui pacient i s-a înregistrat zilnic tensiunea arterială înainte și după încheierea terapiei cu câmp magnetic pulsatil focalizat. Deasemenea, pacienții au completat și informații referitoare la reacțiile

adverse pe care le-au resimțit de-a lungul terapiei cu câmp magnetic pulsatil focalizat (CMPF).

În studiu au fost incluși pacienți cu simptomatologie clinică de gonartroză bilaterală primară, conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie, cu modificări radiologice pe scala Kellgren-Lawrence(≥ 1), cu un scor mai mare sau egal cu 4 pe scala analog vizuală a durerii(SAV). Au fost excluși din studiu pacienți cu gonartroză secundară, cu implante metalice, cu implant de pacemaker, cu infecții locale sau generale, cu tumori locale sau la distanță, cu diateze hemoragice recente (în ultimul an) și pacienți cu insuficiența cardiacă, hepatică sau renală.

Rezultate

Din totalul celor 70 de pacienți incluși, 65 au încheiat studiul (32 din lotul activ și 33 din lotul placebo). La finalul celor 10 zile de tratament, în ambele loturi s-a constatat o îmbunătățire semnificativă a scalei analog vizuale (SAV) a durerii și a scorului WOMAC față de evaluarea inițială ($p \leq 0,05$). Nu s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a celor doi parametri în lotul activ față de cel placebo ($p \geq 0,05$). În schimb, la o analiză a subploturilor, după excluderea pacienților cu gonartroză avansată, cu scor radiologic Kellgren-Lawrence 3 și 4, pacienții care au beneficiat de tratament cu CMP au avut o ameliorare superioară a SAV a durerii și a scorului WOMAC ($p \leq 0,05$).

Tensiunea arterială a pacienților din ambele loturi nu a fost semnificativ diferită la finalul procedurilor față de cea de la debut.

Frecvența reacțiilor adverse raportate de pacienții incluși în studiu a fost de 9% în ambele loturi. Fenomenul de agravare temporară a durerii a fost resimțit de către doi pacienți din lotul placebo (6%) și de către doi pacienți din lotul activ (6%). Accentuarea durerii a fost prezentă în prima parte a tratamentului și nu a necesitat întreruperea acestuia.

Concluzii generale

1. Câmpul magnetic pulsatil de joasă frecvență și medie intensitate nu a modificat proprietățile electrice ale proteinelor din lichidul articular după încetarea expunerii.
2. Procentul albuminelor din lichidul articular al pacienților cu gonartroză și spondilartropatie seronegativă s-a corelat liniar cu durata bolii articulare în timp ce procentul alfa1 globulinelor a prezentat o corelație inversă cu durata bolii articulare.
3. Electroforeza proteinelor din lichidul articular este o metodă promițătoare, cost-eficientă și accesibilă, care poate oferi informații despre durata bolii articulare, intensitatea inflamației intra-articulare și poate orienta diagnosticul clinic în direcția unui reumatism degenerativ respectiv a unui reumatism inflamator, însă studii suplimentare sunt necesare în acest sens.
4. Expunerea explantelor articulare umane timp de 3 ore pe zi, pe o perioadă de 4 zile în câmp magnetic continuu de joasă intensitate (0,1mT), respectiv în câmp magnetic pulsatil de joasă frecvență (1,5 Hz) și medie intensitate (30mT) nu a

determinat modificări semnificative ale scorului Mankin modificat la analiza histologică a cartilajelor prin colorația safranin-orange.

5. Cu toate acestea, o tendință de ameliorare a scorului Mankin modificat s-a constatat în lotul tratat cu câmp magnetic pulsatil față de cel de control, pe seama creșterii intensității colorării safranin orange la nivelul matricei pericelulare și teritoriale ale cartilajelor articulare.
6. Fizioterapia cu ultrasunete și peloizi a fost eficientă în reducerea durerii și a scorului WOMAC la pacienții cu gonartroză, cu scor radiologic Kellgren- Lawrence ≥ 1 , cu o scală analog vizuală a durerii ≥ 4 și cu răspuns nesatisfăcător la terapia cu antiinflamatoare nesteroidiene și condroprotectoare.
7. Terapia cu câmp magnetic pulsatil focalizat, de joasă frecvență (1,5 Hz) și medie intensitate (30 mT), a adus beneficii suplimentare față de aceste terapii, scăzând semnificativ durerea și scorul WOMAC la pacienții cu gonartroză incipientă și moderată (stadiul radiologic Kellgren-Lawrence 1 și 2).
8. Terapia cu câmp magnetic pulsatil focalizat nu a modificat semnificativ valorile tensiunii arteriale.
9. Terapia cu câmp magnetic pulsatil focalizat, de joasă frecvență (1,5 Hz) și medie intensitate (30 mT) a fost bine tolerată și nu a prezentat efecte adverse notabile.

“IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA

The Effects of Pulsed Electromagnetic Field Therapy in Patients with
Knee Osteoarthritis

- Abstract of the doctoral thesis -

Doctoral student: **Ionuț-Mihai Moldovan**

Scientific advisor: **Liviu Vladimir Pop**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CLUJ-NAPOCA
2012

CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Electromagnetism	17
1.1 Introduction	17
1.2 History	18
1.3 The history of electromagnetism used in medicine	20
2. The physics of electromagnetism	23
2.1. Permanent magnets	23
2.2. The liniar magnetic field prduced by the liniar electric current	24
3. Electromagnetism - from physics to biophysics	27
3.1.The classification of the electromagnetic waves	27
3.2. The mechanism of action of the pulsed electromagnetic fields on biological tissues	28
3.3. The effects of pulsed electromagnetic fields on bone tissues	29
3.4. The effects of pulsed electromagnetic fields on articular hyaline cartilage	30
3.4.1. In vitro and ex vivo effects of pulsed electromagnetic fields on articular hyaline cartilage	30
3.4.2. Clinical trials of the pulsed electromagnetic field therapy on patients with knee osteoarthritis	31
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis	37
2. General methodology	39
3. Trial 1 – The effects of the pulsed electromagnetic field therapy on the electrical properties of the proteins from the synovial fluid proteins	41
3.1. Introduction	41
3.2. Working hypothesis	42
3.3. Methods	42
3.4. Results	42
3.5. Discussion	47
3.6. Conclusions	49
4. Trial 2–The structural effects of continuous and pulsed electromagnetic field therapy on human articular explants	51
4.1. Introduction	51
4.2. Working hypothesis	52
4.3. Methods	52
4.3.1. Cartilage prelevation	52
4.3.2. Cartilage treatment	53
4.3.3 Tissue processing	53
4.3.4. Examination procedure	53
4.3.5. Statistics	54
4.4. Results	54
4.5. Discussion	60

4.6. Conclusions	62
5. Trial 3 – The effects of focused pulsed electromagnetic field therapy in patients with knee osteoarthritis. A randomised placebo-controlled study.	63
5.1. Introduction	63
5.2. Working hypothesis	63
5.3. Methods	63
5.3.1. Groups	63
5.3.2. Variables	64
5.3.3. Inclusion criteria	65
5.3.4. Exclusion criteria	65
5.3.5. Statistics	65
5.4. Results	66
5.4.1. Groups characteristics	66
5.4.2. Variables evolution in the placebo group	71
5.4.3. Variables evolution in the active group	75
5.4.4. Comparative evolution of the variables between the two groups	78
5.4.5. Changes of variables in the sublots (after the exclusion of the Kellgren III and IV stages patients)	82
5.4.5.1. Variable changes in the placebo subgroup	82
5.4.5.2. Variable changes in the active subgroup	85
5.4.5.3. Comparative evolution of the variables between the two subgroups	88
5.4.6. The effects of pulsed electromagnetic field therapy on blood pressure	92
5.4.7. Adverse reactions of the focused pulsed electromagnetic field therapy	92
5.5. Discussion	93
5.6. Conclusions	94
6. General conclusions	95
7. Originality and innovative contributions of the thesis	97
REFERENCES	99
APPENDIX 1 - Follow up chart of the patient with knee osteoarthritis	109
APPENDIX 2 – Modified Mankin histological and histochemical score	115

KEYWORDS: pulsed electromagnetic field therapy, knee osteoarthritis, hyaline articular cartilage, randomized placebo-controlled trial

ABSTRACT

In modern physics electromagnetism is one of the four fundamental interactions of the Universe, along with the weak interaction, strong interaction and gravity. Although

magnetism and electricity were separately observed and studied, they are now considered to be one single force because they represent forms of manifestation of the same particle: the electron.

Pulsed electromagnetic field therapy was approved by the Food and Drug Administration in United States in 1979 for the treatment of non-union fractures and pseudarthrosis. Afterwards, the method has been tested in the treatment of several diseases, such as central nervous system, musculoskeletal, osteoarticular, endocrine and oncologic diseases.

The interest in the effects of pulsed electromagnetic field (PEMF) therapy in degenerative cartilage disease is continuously growing. This is caused by the unsatisfactory efficacy of the drug therapy in this disorder. Moreover, PEMF therapy has shown a good safety profile and properties of a disease modifying treatment in osteoarthritis by: inhibiting chondrocyte apoptosis, stimulating chondrocyte proliferation, stimulating extracellular matrix synthesis, inhibiting the IL 1 β (molecule with a catabolic effect on the articular cartilage) and stimulating the TGF β (with anabolic effect on the articular cartilage). These effects were shown in experimental in vitro and ex vivo studies.

The present doctoral thesis includes three experimental studies. The first study aimed to identify the alteration of the electrical properties of proteins when exposed to an electromagnetic field, as a possible action mechanism of the PEMF therapy.

The second study followed the morphopathological effects of the continuous and pulsed magnetic field on human cartilage explants taken from patients who had suffered a total hip arthroplasty.

The third experiment, more relevant from a clinical point of view, is a randomized, placebo-controlled, double blind study that evaluated the effects of PEMF on pain and algofunctional parameters resulting from the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) questionnaire in bilateral primary knee osteoarthritis patients who had had unsatisfactory response to chronic nonsteroidal antiinflammatory drug therapy.

Trial 1 - The effects of pulsed electromagnetic therapy (PEMF) on the electrical properties of the proteins in the joint fluid

Aims

The trial aimed to study the effects of PEMF on the proteins in the joint fluid using protein electrophoresis before and after exposure to PEMF therapy.

Methods

Ten arthrocentesis were performed in 8 knee osteoarthritis patients and in 2 seronegative spondylarthropathy patients. The joint fluid from each patient was collected in 2 vacutainers. The first sample was sent to the laboratory, where protein electrophoresis was performed and the second sample was exposed to 300 Gauss intensity and 1.5 Hz frequency PEMF for 60 minutes and protein electrophoresis was subsequently performed.

Results

The exposure of the joint fluid to PEMF did not alter the electrical properties of the proteins in the fluid; the differences between the results of the electrophoresis were not statistically significant in the two groups ($p>0.05$).

In the joint fluid of the knee osteoarthritis patients two protein fractions were identified (albumin and alpha-1 globulins), while in the joint fluid of the seronegative spondylarthropathy patients 3 protein fractions were identified (albumin, alpha-1 globulins and alpha-2 globulins).

A good linear relationship (determination index $R^2=0.74$) was found between the albumin concentration in the articular fluid and the illness duration when they were analyzed using the Pearson's regression line. Thus, the longer the duration of the illness, the higher the albumin concentration in the articular fluid.

Conversely, the shorter the duration of illness, the higher the concentration of alpha-1 globulins ($R^2=0.71$).

In multiple regression analysis, using as the dependent variable the proportion of albumin in the joint fluid and as independent variables the duration of illness and the patient's age, a statistically significant variation of the albumin was found only in terms of the duration of the illness ($p=0.008$) and not with the patient's age.

Trial 2 - The structural effects of the continuous and pulsed electromagnetic field on human articular explants

Aims

The study aimed to describe the morphopathologic effects of the continuous and pulsed electromagnetic field on articular explants taken from hip osteoarthritis patients who had suffered a total hip arthroplasty.

Methods

Ten joint cartilages were obtained from patients who had benefited from a total hip arthroplasty. The joint cartilage from the non-carrying zone of the femoral cartilage, with the best macroscopic appearance, was detached from the bone surface by a section tangent to the bone. The cartilage was then divided into 4 equal parts and transferred into 4 sterile containers, filled with 10 ml of DMEM medium (Dulbecco's Modified Eagle Medium) (Lonza), Penicillin 100UI/ml și Streptomycin 100 μ g/ml (Lonza). A first fragment (initial group) was sent in less than 36 hours to the Pathology Laboratory of the CF Hospital Cluj-Napoca, where the safranin-orange staining was performed. The other 3 fragments were incubated in less than 6 hours from the operation at 37 $^{\circ}$ C for 4 days.

The second fragment was used as control, the third fragment was treated with continuous electromagnetic field (the CMF group), at an intensity of 0.1 mT for 3 hours a day for four days and the fourth fragment (the PEMF group) was exposed to 1.5 Hz and 30 mT PEMF for 3 hours a day. After four days, the three fragments were also morphopathologically analyzed using the safranin orange staining.

The histological evaluation was performed by two independent observers using the modified Mankin score. In this grading system of the osteoarthritis cartilage, 0-6 points are

attributed to extracellular matrix lesions, 0-3 points to chondrocyte abnormalities, 0-4 points to the progressive reduction in the safranin-orange staining intensity and 0-1 points to the loss of integrity in the cartilage-bone border.

Results

The modified Mankin score was aggravated in the control group when compared to the initial group (9.5 vs 8.5). In the CMF group, the score was lower in comparison to that in the control group (9.05) while in the PEMF group, the score was even lower than that in the initial group (8.7). Nevertheless, the differences found between the groups were not statistically significant; the lowest p value was found when the control and the PEMF group were compared ($p=0.27$).

The modified Mankin score variations in the four groups were due especially to the changes in the subscore of the safranin orange staining. In the control group the score was higher than the initial one (2.95 vs 2.45). In the continuous magnetic field group the safranin orange staining score was lower than in the control group (2.65) and in the pulsed electromagnetic field group it was even lower than in the initial group (2.45). Still, the differences were not statistically significant; the lowest p value was found when the control and PEMF group were compared ($p=0.14$) and when the initial and control groups were compared ($p=0.17$).

Trial 3 - Effects of focalized pulsed electromagnetic field therapy in knee osteoarthritis patients, a randomized, placebo-controlled study

Aims

The trial aimed to study the effects of low frequency (1.5 Hz) medium intensity (30 mT) pulsed electromagnetic field (PEMF) therapy in bilateral primary knee osteoarthritis patients with a radiologic Kellgren-Lawrence score ≥ 1 and a visual analog scale of pain ≥ 4 , despite the chronic use of nonsteroidal antiinflammatory and chondroprotective drugs.

Methods

A number of 70 consecutive bilateral primary knee osteoarthritis patients were randomized into two groups: an active group and a placebo group in a 1:1 ratio. The patients in the placebo group were treated with local ultrasound therapy ($0.5W/cm^2$), peloids (Techirghiol peloid), and a form of continuous magnetic field similar in intensity to the Earth magnetic field for 15 minutes a day. The active group benefited from local ultrasound therapy ($0.5W/cm^2$), peloids and pulsed electromagnetic field therapy with a frequency of 1.5 Hz and an intensity of 30 mT for 15 minutes a day. The treatment duration was 10 days in both groups. The blood pressure was recorded in each patient daily before and after exposure to PEMF. The patients were asked to report any adverse effects during the PEMF therapy.

The patients who were included in the study had clinical symptoms of bilateral primary knee osteoarthritis according to the American Rheumatology Association, with radiologic modifications on the Kellgren-Lawrence scale with a score higher than or equal to 4 on the visual analog pain scale (VAS). Secondary knee osteoarthritis patients, bearers

of metallic implants, pacemakers, locally and generally infected patients, individuals with tumors or recent hemorrhagic diathesis (in the last year), heart failure, hepatic or renal insufficiency patients were excluded.

Results

Out of a total of 70 patients included, 65 completed the study (32 in the active group and 33 in the placebo group). After the 10 days of treatment, there was a significant improvement in the visual analog scale (VAS) of pain and in the WOMAC score in both groups compared to the initial evaluation ($p \leq 0.05$). No statistically significant improvement in the two parameters in the active versus placebo groups was found ($p \geq 0.05$).

However, in a subgroup analysis, after the exclusion of the patients with advanced knee osteoarthritis with a Kellgren-Lawrence radiologic score of 3 and 4, the patients treated with PEMF had superior improvement in the pain VAS and the WOMAC score ($p \leq 0.05$).

The blood pressure at the end of the treatment was not significantly different from that recorded in the beginning in both study groups.

The frequency of adverse reactions reported by the patients was 9% in each group. Temporary aggravation of the pain was reported by 2 patients in the placebo group (6%) and by 2 patients in the active group. Worsening of the pain appeared at the beginning of the treatment and interruption of treatment was not necessary.

General conclusions

1. Low frequency medium intensity pulsed electromagnetic field therapy did not change the electrical properties of the proteins in the articular fluid after the end of exposure
2. The proportion of albumin in the joint fluid of knee osteoarthritis and seronegative spondylarthropathy patients linearly correlates with the duration of illness, while the alpha-1 globulin proportion inversely correlates with the duration of the joint illness.
3. The joint fluid protein electrophoresis is a promising, cost-effective and accessible method that can offer information about the articular illness duration, intensity of the intraarticular inflammation and it could also orient the clinical diagnosis towards degenerative or inflammatory rheumatism, but additional studies are needed in this respect.
4. The exposure of human articular explants for 3 hours a day for four days to a low intensity (0.1mT) continuous electromagnetic field and to a low frequency (1.5 Hz) medium intensity (30 mT) pulsed electromagnetic field did not significantly change the modified Mankin score in the histological analysis of the cartilages with the safranin-orange staining.
5. However, a tendency towards improvement of the modified Mankin score was found in the pulsed electromagnetic field group versus the control group, on the

expense of an increase in the intensity of the safranin orange staining in the pericellular and territorial matrix of the articular cartilage.

6. Physical therapy with ultrasound and peloids is effective in reducing the pain and the WOMAC score in knee osteoarthritis patients with a radiologic Kellgren-Lawrence score ≥ 1 , a visual analog scale of pain ≥ 4 and an unsatisfactory response to the nonsteroidal antiinflammatory drug and chondroprotective therapy.
7. Low frequency (1.5 Hz) medium intensity (30 mT) pulsed electromagnetic field therapy provided additional benefit to these therapies, significantly diminishing the pain and the WOMAC score in early and moderate knee osteoarthritis patients (Kellgren-Lawrence radiologic score 1 and 2).
8. The focused pulsed electromagnetic field therapy did not significantly change the blood pressure.
9. The focused low frequency (1.5 Hz) medium intensity (30 mT) pulsed electromagnetic field was well tolerated and did not have notable adverse reactions.