

저강도 초음파치료의 골절치유 효과¹⁾

이충휘

연세대학교 보건과학대학 재활학과 및 보건과학연구소

김종만

서남대학교 보건학부 재활학과

황태선

포천중문의과대학교 해부학교실

Abstract

Effect of Low-Intensity Ultrasound on Bone Growth

Yi Chung-hwi, Ph.D., R.P.T.

Dept. of Rehabilitation Therapy, College of Health Science, Yonsei University

Institute of Health Science, Yonsei University

Kim Jong-man, M.P.H., R.P.T., O.T.R.

Dept. of Rehabilitation Therapy, Division of Health, Seonam University

Hwang Tae-sun, M.D., Ph.D.

Dept. of Anatomy, College of Medicine, Pocheon CHA University

Noninvasive low intensity ultrasound has been shown to be an effective means of accelerating bone fracture repair in both animal and clinical studies. The effects of ultrasound stimulation on bone repair after fibular osteotomy were assessed in a rabbit fibular fracture model. Bilateral closed fibular fractures were made in skeletally mature male White Japanese rabbits. In this study, 24 subjects were randomly divided into 2 groups: experimental group 1 (n=12), and experimental group 2 (n=12). Experimental group 1 received 0.875 MHz continuous ultrasound and Experimental group 2 was treated with 3 MHz continuous ultrasound. The ultrasound intensity was 50 mW/cm² and treatment time was 10 minutes for every session in both groups. In each rabbit, one fibula served as a control and the other was subjected to ultrasound treatment 5 times per week for 3 weeks. After 3 weeks, rabbits were sacrificed and the ratios of the area between the trabeculae and bone marrow of the fibulae were calculated. At the end of the experimental period, 14 of the 24 rabbits were excluded due to complications from surgery or inadequate fracture status for this study. There was no statistically significant difference in the trabeculae area between experimental leg and control leg in experimental group 1 and experimental group 2 ($p>0.05$). And there was also no statistic-

1) 본 연구는 1997학년도 연세대학교 학술연구비의 지원에 의하여 이루어 짐.

statistically significant difference between experimental group 1 and experimental group 2 according to ultrasound treatment frequencies, 0.875 MHz and 3 MHz ($p>0.05$). These data suggest that in Japanese white rabbits, low intensity ultrasound stimulation does not facilitate fracture repair nor is there any difference in fracture repair results between ultrasound frequencies, 0.875 MHz and 3 MHz.

Key Words: Low intensity ultrasound; Bone repair.

I. 서론

이 연구의 목적은 골절치유에 대한 초음파 치료의 효과를 알아보는 것이다. 골절부위에 초음파치료를 하였을 때 해로운 효과가 있는지 혹은 이로운 점이 있는지에 대하여는 여전히 논란이 되고 있다(이재형, 1995). 일반적으로 혈괴(blood clot)가 육아조직(granulation) 형태로 진행되는 아주 초기 단계를 제외하고는 초음파의 적용이 치유과정과 가골(callus) 형성을 방해하지 않는다고 한다(Wasworth와 Chanmugam, 1983). 그러나 초음파의 강도를 높게 하여 골절부위에 적용할 경우에는 가골 형성에 문제를 일으킬 수 있다. 골절에 대한 초음파 치료는 아직 많은 연구가 필요하다(민경옥, 1996). 골절부위에 초음파를 가하면 골세포형성과정(osteogenic processes)을 파괴시킬 수 있으므로 골절부위 주변에 초음파치료를 할 때는 최대한의 주의를 해야 한다는 주장도 있다(Blades 등, 1953). 특히 성장판(epiphyseal plate) 부근에는 최소한의 초음파를 적용해야 할 것을 권하고 있다.

그러나 치료용으로 개발되어 있는 초음파 기계에서는 성장판에 영향을 줄 정도로 강한 강도가 나오지 않기 때문에 염려할 필요가 없다. 일반적으로 3.0 W/cm^2 이상으로 변환기(transducer)를 움직이지 않은 상태로 3분 이상 적용하면 골에서 미세랄이 빠져나가고 성장판에 문제가 생기면서 골의 성장이 지연된다(Bender 등, 1954). 그러나 한편으로는 초음파치료를 하면 골세포형성과정을 자극한다는 주장도 있다(Nyborg와 Ziskin, 1985; Tranzer

등, 1996). Dyson과 Brookes(1982)는 맥동초음파(pulsed ultrasound)를 적용할 경우에는 오히려 골절치유과정을 가속화시킬 수 있다고 주장하였다.

이와 같이 50년대 혹은 60년대의 문헌에서는 골절부위에 초음파를 적용하는 것이 뼈의 결합에 해롭다는 연구가 많았으나 80년대와 90년대의 문헌에서는 골절부위에 초음파를 적용할 경우에 골절치유효과가 있을 것이라고 보고되고 있다. 이러한 이유는 초음파치료 기구의 발달로 인해 초음파의 주파수나 강도, 그리고 전달 양식(mode)을 다양하게 변화시킬 수 있기 때문이다. 따라서 초음파 적용이 골절치유에 효과가 있는지 여부는 아직도 논란이 되고 있다.

초음파는 치료시 사용되는 주파수, 강도 및 치료시간의 조절에 의해 다양한 결과를 산출한다. 그 이유는 초음파가 다양한 흡수계수를 가진 조직들을 통과하면서 주로 조직내의 단백질과 세포막에 흡수되기 때문이다. 초음파가 생체조직에 미치는 영향은 발열작용, 기계적 작용, 미세균성 염증반응 억제작용, 근육 경축의 감소, 조직 pH의 변화, 조직의 기체 교환량의 변화, 막투과성의 증대 및 산소의 활성화 등의 효과를 예로 들 수 있다. 이러한 효과 외에도 90년대 이후에는 치유과정에 있는 골절부위를 초음파로 치료할 것인가 혹은 말 것인가에 대하여 물리치료사의 관심이 증가하고 있다(Kahn 1994; Micholovitz, 1990).

그러나 골절의 치유에 대한 전기치료의 효과에 대하여는 많은 연구가 있었으나 초음파의 골절치유효과 유무에 대하여는 아직 확실

한 뚜렷한 결론이 없다. 그러므로 이 연구에서는 아직 논란이 되고 있는 초음파의 골절치유 효과 유무와 초음파의 주파수별 치료효과를 알아보았다.

II. 연구방법

1. 실험 대상

본 연구는 연세대학교 자연과학대학 생물학과 실험동물사육실에서 사육 중인 Japanese White 토끼를 대상으로 이루어졌으며 토끼의 평균체중은 2.37 kg, 표준편차는 0.31이었다. 연구에 사용된 토끼는 모두 수컷이었다. 처음 시작할 때 연구에 사용한 토끼의 수는 24마리이었다.

2. 치료 기구

본 연구에서 사용한 초음파치료기구로는 Sonostat 833을 사용하였다. 초음파 전도매질로는 초음파전도용 젤을 사용하였다. 치료시 사용된 변환기 면적은 지름이 8 mm이었다.

3. 실험 방법

24마리의 Japanese White 토끼를 2개의 집단에 12마리씩 할당하였다. 실험군 1은 0.875 MHz 연속파형, 실험군 2는 3 MHz 연속파형을 10분씩 적용하였다. 치료기간은 1주일에 5회씩 3주간이었고, 초음파치료시 사용한 강도는 50 mW/cm²이었다. 절골술(osteotomy)을 시행할 부위는 토끼의 비골(fibula)이며 양쪽 비골의 중간 부위를 절골시켰다. 동전을 던져서 실험군 다리로 선정된 비골에는 초음파치료를 하였고 그 반대편 다리에는 초음파치료를 하지 않았다. 비골을 절골술 시행부위로 택한 이유는 비골이 체중 지지를 받지 않는 곳이기 때문에 석고붕대(cast)를 하지 않아도 되는 장점이 있다. 절골술 시행시에는 무균상태에서 하였다. 그리고 Ketamine (20-60 mg/kg)을 이용하여 전신마취를 시켰다. 절골술후 1주 경

과한 다음부터 초음파치료를 실시하였다. 초음파 치료시에는 토끼의 털을 모두 제거하였고 초음파 전도용 매질로는 aquasonic gel을 사용하였다. 가골형성의 정도는 방사선 촬영과 조직검사로 하였다.

4. 조직표본 작성

치료시작후 3주가 경과한 후에 토끼 귀에 정맥에 공기를 주사하여 토끼를 희생시킨 후 비골을 적출하였다. 적출한 비골은 4°C의 4% paraformaldehyde(in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)로 4일간 고정하였으며 탈회용액에 7일 이상 담근 후 주사바늘로 찢러 탈회 상태를 확인하였고 탈회가 완전하게 되면 5% sodium sulfate solution에 하루 밤 동안 담가 두었다. 충분히 수세한 후 통상적인 광학현미경 표본제작 과정을 거쳐 파라핀에 포매하였다. 비골을 눕혀서 포매하므로써 비골의 세로 절편을 얻었으며 5 µm 두께의 절편을 제작한 다음 20장마다 한 장씩 4-6개의 hematoxylineosin 염색표본 슬라이드를 만들었다.

5. 조직표본 계측

사진기가 달린 현미경(Nikon optiphot)을 이용하여 조직 슬라이드를 100배 배율로 촬영한 후 현상, 인화하였다. 골수강에 형성된 가골(callus)의 중앙부위를 촬영하였으며 인화된 조직 사진에 tracing paper를 얹고 불규칙하게 형성된 지주(trabecula)의 바깥경계를 0.1 mm 펜을 사용하여 그렸다. 그림들을 scanner(ScanJet 3C, Hewlett-Packard)와 Photoshop 3.0 컴퓨터 프로그램을 사용하여 그림 파일(BMP file)로 만들었다. 각각의 그림 파일을 영상분석프로그램(KS 400, Kontron Elektronik)으로 읽어들인 후에 가골의 단면적과 골수강의 단면적 사이의 비율을 구하였다.

6. 분석 방법

가골의 형성정도를 육안으로 비교하기 위

하여 방사선과 전문의 2명에게 의뢰하였다. 육안으로 분석할 때는 이덕용 등(1988)이 개발한 9단계 골절치유척도를 이용하였다(표 1).

측정된 자료가 정규분포하는지 여부는 Kolmogorov-Smirnov Test로 하였고 정규분포를 하는 경우에는 모수검정방법 중 t-검정을 하였다. 초음파치료를 받지 않은 대조군의 비골과 초음파치료를 받은 실험군의 다리의 골밀도를 비교하기 위하여 Wilcoxon Signed Ranks Test를 하였다. 초음파 주파수가 0.875 MHz인 경우와 3MHz일 때의 골밀도를 비교하기

III. 결과

본 연구에 사용되었던 24마리의 실험 동물 중에서 14마리가 분석에서 제외되었다. 처음 수술과정 중에서 6마리가 사선상 혹은 분쇄 골절로 제외되었으며 2마리는 마취 중 사망하였다. 수술후 2주가 경과할 때 합병증으로 4마리가 제외되었다. 2마리는 분석을 위해 탈회표본 제작과정에서 문제가 있어 분석에서 제외하였다. 따라서 최종 분석단계에서는 10마리에 대한 자료를 분석하였다.

표 1. 골절치유척도

0점: 아직 가골 형성이 없을 때
1점: 가골 형성이 시작될 때
2점: 가골 형성의 골막 반응이 일어날 때
3점: 가골이 골절부를 지나가기 시작할 때
4점: 가골이 골절부를 어느 정도 지나 갈 때
5점: 골소주가 골절선을 지나갈 때
6점: 골절선이 사라지기 시작할 때
7점: 골절선이 사라졌을 때
8점: 골절부위에 골수강이 재생할 때
9점: 거의 골유합이 일어났을 때

표 2. 실험동물의 수와 치료부위

주파수(MHz)	치료부위		계
	왼쪽	오른쪽	
0.875	2	3	5
3	3	4	7
계	5	7	12

위해서 독립적 t-검정(independent t-test)을 하였다. 통계학적 유의성을 검정하기 위하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 로 정하였다.

육안으로 가골의 정도를 전문의에게 분석 의뢰한 결과 육안으로는 치료받은 쪽 다리와 치료받지 않은 쪽 다리의 가골형성 정도에 있어서 차이를 발견할 수 없었다. 따라서 조

직학적으로 가골의 단면적 크기를 분석하였다.

가골의 단면적 크기가 정규분포하는지 여부를 One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test로 검정한 결과 정규분포 함을 알 수 있었다. 따라서 이 논문에서는 모수검정방법을 이용하여 초음파치료를 받은 쪽과 안받은 쪽 다리의 가골단면적/골수강단면적 비율을 비교하였다. 그 결과 초음파 치료를 받은 군과 받지 않은 군에서의 가골단면적 비율은 차이가 없었다(표 3).

0.875 MHz와 3 MHz를 적용한 군에서의 차이가 있는지 알아보기 위하여 독립적 t-검정을 한 결과 두 군간의 차이가 없었다(표 4).

IV. 고찰

초음파의 골절치유효과에 대하여는 논란이 많다(Ardan 등, 1957). 우선 골절에 초음파를 적용할 경우에 골유합을 지연시킨다는 이론이 있다. 따라서 골절부위에 초음파 치료를 하는 것은 금기증에 해당한다는 견해이다. 그

1951). 그리고 토끼를 대상으로 한 실험에서는 치료를 받은 쪽의 골형성이 치료를 받지 않은 다리에 비해 촉진되었다는 보고도 있다(Corradi와 Cozzolino, 1953). 그러나 Maintz(1950)의 연구에 의하면 초음파 치료후 가골의 형성 정도에 있어서 개선되지 않았다고 한다. 이러한 연구들은 주로 1990년대의 연구로써 그 동안 초음파 기계의 발전과 더불어 연구 방법도 많이 개선되었다. 이러한 사실에도 불구하고 이렇게 초음파치료가 골절 치유에 효과가 있는지 여부에 대하여는 사용된 주파수나 강도, 전달 양식(mode)에 따라 연구 결과들을 비교하기가 어렵다.

이 연구의 결과에서는 초음파 적용 유무와 가골 단면적과도 관계가 없었으며 주파수별 치료효과도 차이가 없었다($p > 0.05$). 즉, 초음파치료가 가골형성을 촉진시킨다는 기존의 연구와 일치하지 않았다. 초음파치료가 가골형성을 촉진시킨다는 기존의 연구에서 주로 사용한 초음파주파수는 0.5와 1.5 MHz에 시공간 평균강도(spatial and temporal average intensity)는 30 mW/cm^2 이었다(Wang 등, 1994). 초음파의 주파수가 0.5-1.5 MHz이고 시공간 평

표 3. 가골단면적/골수강단면적 비율

치료유무	평균±표준편차	t	p
치료받은쪽 다리($n_1=10$)	56.68±0.06	1.573	0.150
치료안받은쪽 다리($n_2=10$)	52.83±6.68		

표 4. 주파수별 가골 단면적 비교

주파수(MHz)	평균±표준편차	t	p
0.875($n_1=5$)	57.96±8.21	0.478	0.645
3 ($n_2=5$)	55.40±6.63		

러나 치료 용량(therapeutic dosage)으로 적용할 경우 성장기나 성년의 뼈에 전혀 해가 없다는 연구보고도 있다(Hensel과 Zotterman,

1951). 그리고 토끼를 대상으로 한 실험에서는 치료를 받은 쪽의 골형성이 치료를 받지 않은 다리에 비해 촉진되었다는 보고도 있다(Corradi와 Cozzolino, 1953). 그러나 Maintz(1950)의 연구에 의하면 초음파 치료후 가골의 형성 정도에 있어서 개선되지 않았다고 한다. 이러한 연구들은 주로 1990년대의 연구로써 그 동안 초음파 기계의 발전과 더불어 연구 방법도 많이 개선되었다. 이러한 사실에도 불구하고 이렇게 초음파치료가 골절 치유에 효과가 있는지 여부에 대하여는 사용된 주파수나 강도, 전달 양식(mode)에 따라 연구 결과들을 비교하기가 어렵다.

나 초음파가 생물학적인 효과가 있음에도 불구하고 초음파가 세포의 기능이나 세포내에서 단백질을 합성하는 분자 기전은 잘 알려져 있지 않다(Yang 등, 1996).

초음파가 골세포 형성을 촉진하는 기전으로서의 첫째, 미세공기방울(microbubbles) 혹은 공동화(cavitation)가 생기면서 초음파에 의해 압박을 받으면 미세공기방울들이 진동운동(oscillatory movement)과 음향흐름(acoustic streaming)을 일으켜서 세포막의 침투성을 증가시킨다는 이론이 있다. 그 결과 세포막의 확산이 촉진되고, 단백질합성능력을 증진시켜 치유과정을 촉진하고, 신경의 전기활성에 영향을 주어 통증완화에도 관여한다는 이론이다(Dyson, 1982; Hill, 1971; Mortimer와 Dyson, 1988; Ryaby 등, 1989, Webster 등, 1978). 둘째 이론은 세포막의 표면에 기계적인 압박이 가해지면 Sachs(1991)에 의해 제안된 양이온통로(cation channel)에서 신장수용기(stretch receptor)를 활성화시킨다는 것이다. 셋째 이론은 초음파에너지가 뼈에 가해지면 활동 전류가 생길 수 있다는 것이다(Duarte, 1983; Knoch와 Knoch, 1990). 넷째 이론은 초음파에너지가 조직의 온도를 상승시키고 그것에 의해 세포의 대사활동이 촉진되어 골절치유가 촉진된다는 것이다(Carstensen 등, 1990). Carstensen 등(1990)은 1.5MHz의 주파수와 500 mW/cm²의 강도로 정적(static) 노출시켰을 때 살아있는 쥐의 두개골 안 온도가 평균 10°C 상승되었다고 한다. 이 연구에서는 동적(dynamic) 노출을 시켰고 10분의 1정도인 50 mW/cm²를 가했기 때문에 적은 양의 온도 상승이 골절부위에 있었을 가능성이 있다. 초음파를 고강도로 사용할 경우 조직에 흡수되고 조직의 온도를 상승시켜서 암세포를 파괴하기도 한다(Burdette 등, 1994). 그 외에도 초음파를 적용하면 뼈에 압전효과(piezoelectric effect)를 일으키고 조골작용(osteogenesis)과 지연유합(delayed union) 골치유를 촉진시킬 수 있음이 실험적으로 증명되었다(Cochran 등, 1985).

초음파는 강도와 주파수, 전달양식에 따라 조직에서 흡수, 반사, 전파, 그리고 분포가 달라지므로(Williams, 1983) 동물이나 인체에 미치는 영향에 대하여 다양한 주파수와 강도, 그리고 전달방법을 바꾸어 생리적 효과를 검증해 볼 필요가 있다.

이 연구에서는 토끼의 비골 골절후 초음파로 치료한 기간이 너무 길어서 뚜렷한 차이를 발견할 수 없었을 가능성이 있다. 3주간의 치료기간보다는 1주, 2주, 3주 간격으로 나누어 토끼를 희생시켜서 골절의 치유정도를 비교하였으면 차이가 조직학적으로나 육안으로 관찰하였을 때 차이가 나타날 가능성에 대하여도 추후 연구가 필요하다. 또한 골절의 치유정도를 조직학적으로만 평가할 것이 아니라 기계적으로 스트레스를 가하여 염력(torque)을 통한 강도를 측정해볼 필요도 있다. 이 연구에서 초음파 치료가 실험적으로 유발된 골절의 치유를 촉진시킨다는 증거를 확인할 수는 없었다. 그러나 결과의 해석에 있어서 사례의 수가 너무 적다는 제한점을 고려할 필요가 있다.

V. 결론

이 연구는 토끼의 양쪽 비골을 인위적으로 골절시킨후 초음파치료가 골절의 치유에 효과가 있는지를 알아보는 것이었다. 초음파 치료 후 대조군 다리와 실험군 다리에서의 골소주 비율은 차이가 없었으며 초음파 주파수를 0.875MHz로 하였을 때와 3MHz로 하였을 때의 골소주 비율도 차이가 없었다. 따라서 초음파 치료는 토끼의 비골 골절의 치유 효과가 없었다. 그러나 다양한 주파수와 초음파 전달양식을 변화시켰을 때 골절치유 효과가 있는지에 대해서는 지속적인 연구가 필요하다.

인용문헌

- 민경옥. 전기치료학 II. 현문사, 1996:239.
- 이덕용, 이선호, 정문상. 골절학. 서울대학교 의과대학 정형외과교실, 일호각, 1988: 45-48.
- 이재형. 임상전기치료학. 대학서림, 1995:521.
- Arday NI, Janes JM, Herrick JF. Ultrasonic energy and surgically produced defects in bone. *J Bone Joint Surg.* 1957;39A: 394-402.
- Baldes EJ, Herrick JF, Stroebel CF. Biologic effects of US. *Am J Phys Med.* 1958;37:111.
- Burdette EC, Svensson GK, Lu X-Q, et al. Ultrasound hyperthermia system for breast cancer treatment. In: 1994 Ultrasonics Symposium. 1994:1873-1877.
- Carstensen EL, Child SZ, Norton S, et al. Ultrasonic heating of skull. *J Acoust Soc Am.* 1990;87:1310-1317.
- Cochran GVB, Johnson MW, Kadaba MP, et al. Piezoelectric internal fixation devices: A new approach to electrical augmentation of osteogenesis. *J Orth Res.* 1985;3:508-513.
- Corradi C, Cozzolino A. Gli ultrasuoni (U.S.) e l'evoluzione del callo osseo nei focolai di frattura. *Arch Ortop.* 1953;66: 77-98.
- Duarte LR. The stimulation of bone growth by ultrasound. *Arch Ortho Trauma Surg.* 1983;10:153-159.
- Dyson M. Non-thermal cellular effects of ultrasound. *Br J Cancer.* 1982;45:165-171.
- Dyson M, Brookes M. Stimulation of bone repair by ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1983;2(Suppl):61-66.
- Eyres KS, Bell MJ. Ultrasound and leg lengthening. *J Bone Joint Surg Br.* 1994;76(2):337-338.
- Grasshoff H. Effect of the ultrasound saw on bone growth and repair. *Z Exp Chir.* 1982;15(6):358-366.
- Hensel H, Zotterman Y. Quantitative Beziehungen Zwischen der Entladung einzelner Kaltfasern und Temperature. *Acta Physiol Scand.* 1951;23:291-319.
- Hill CR. Ultrasonic exposure thresholds for changes in cells and tissues. *J Acoust Soc Am.* 1971;52:667-672.
- Kahn J. Principles and Practice of Electrotherapy. 3rd ed., New York, Churchill Livingstone, 1994:57.
- Knoch H-G, Klug W. Stimulation of Fracture Healing With Ultrasound. Berlin, Springer-Verlag, 1990:1-80.
- Kotte FJ, Lehmann JF. Kruesn's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1994: 328-329.
- Maintz G. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Ultraschallwellen auf die Knochenregeneration. *Strahlentherapie* 1950;82:631-638.
- Michloviltz SL. Thermal Agents in Rehabilitation. Seoul, FA Davis Co., 1990: 164.
- Mortimer AJ, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on calcium uptake in fibroblasts. *Ultrasound Med Biol.* 1988;14:499-506.
- Nyborg WL, Ziskin MC. Biological Effects of Ultrasound. New York, Churchill Livingstone, 1985:9.
- Pilla AA, Mont MA, Nasser PR, et al. Non-invasive low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone healing in the rabbit. *J Orthop Trauma.* 1990;4: 246-253.
- Ryaby JT, Bachner EJ, Bendo JA, et al.

- Low intensity pulsed ultrasound increases calcium incorporation in both differentiating cartilage and bone cell culture. *Trans Orthop Res Soc.* 1989; 14:15.
- Sachs F. Mechanical transduction by membrane ion channels: A mini review. *Mol Cell Biochem.* 1991;104:57-60.
- Tanzer M, Harvey E, Kay A, et al. Effect of noninvasive low intensity ultrasound on bone growth into porous-coated implants. *J Orthop Res.* 1996;14(6):901-906.
- Wadsworth H, Chanmugam APP. *Electrotherophysical Agents in Physiotherapy.* Science Press, 1983:108.
- Wang S-J, Lewallen DG, Bolander ME, et al. Low intensity ultrasound treatment increases strength in a rat femoral fracture model. *J Orthop Res.* 1994;12: 40-47.
- Webster DF. The role of ultrasound-induced cavitation in the "in vitro" stimulation of collagen synthesis in human fibroblasts. *Ultrasonics.* 1980;18 (1);33-37.
- Williams AR. Attenuation, scattering and absorption. In: *Ultrasound Biological Effects and Potential Hazards.* London, Academic Press, 1983:83-97.
- Wiltink A, Nijweide PJ, Oosterbaan WA, et al. Effect of therapeutic ultrasound on endochondral ossification. *Ultrasound Med Biol.* 1995;21(1):121-127.
- Yand KH, Parvizi J, Wang SJ, et al. Exposure to low-intensity ultrasound increases aggrecan gene expression in a rat femur fracture model. *J Orthop Res.* 1996;14(5):802-809.