

Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule. Une approche non invasive.

CHOUKROUN Joseph¹, DISS Antoine², BINDERMAN Itzhak³, CHENAITIA Hichem⁴, MARIOTTINI Jean Pierre⁵, GIOGA Cherana⁶

1. Docteur en médecine, Centre Anti-Douleur, Nice
2. Docteur en Chirurgie Dentaire, Docteur ès Sciences, Ancien Interne des Hôpitaux de Nice, Exercice privé à Nice.
3. PhD, Department of Oral Biology, Maurice and Gabriela Goldschleger School of Dental Medicine, Tel-Aviv, Israël
4. Docteur en médecine, Centre d'imagerie de l'appareil locomoteur, Nice
5. Docteur en chirurgie dentaire, docteur Es Sciences Odontologiques, Nice
6. DMD, Maxillo-facial surgeon, Bucarest, Roumanie



1. INTRODUCTION

Les ostéonécroses sont de complications rencontrées au décours de la prescription des biphosphonates ou dans les suites du traitement par irradiation des cancers de la zone cervicale. Ces pathologies sont difficiles à traiter, souvent invalidantes et algogènes. Ce traitement a été envisagé dans un premier temps à visée antalgique. Il a été constaté une sédation très rapide des douleurs, et disparition des phénomènes douloureux dès la deuxième séance ainsi qu'une nette amélioration de l'état osseux voire une guérison de certaines lésions osseuses. Nous proposons dans cette revue clinique, l'utilisation de traitement non invasif des ostéonécroses basé sur les ondes de choc focales.

2. LES OSTÉNÉCROSES

A. OSTÉONÉCROSE AUX BIPHOSPHONATES

L'utilisation massive des biphosphonates, tant dans le traitement de l'ostéoporose ou de certains cancers, est responsable de l'augmentation de la prévalence des ostéonécroses de la mandibule et du maxillaire^{1,2}. Les biphosphonates sont considérés pour certains comme des facteurs de risque en chirurgie orale³. Les ostéoné-

croscs de la mâchoire sont des complications rares mais les cas s'accumulent au cours des années⁴ : 94 % des cas reportés le sont chez des patients atteints de cancer et traités par biphosphonates en intraveineux⁵.

L'os est une structure fonctionnelle qui se remodèle régulièrement de manière continue et lente en réaction à des contraintes physiques et à l'environnement métabolique. Deux processus liés, la formation et la résorption osseuse, assurent ce turn-over et ce remodelage permanent. La cicatrisation de beaucoup de chirurgies orales, comme les extractions dentaires, dépendent de la qualité du remodelage osseux⁶. Le traitement par biphosphonates a été décrit comme un des facteurs de risques en chirurgie maxillo-faciale^{7,8}. Si l'os alvéolaire présente des concentrations importantes de biphosphonates, le turnover osseux est perturbé et fortement diminué entraînant ainsi un risque important de nécrose osseuse post-extractionnelle.

De nombreux mécanismes pathogéniques ont été proposés. Un mécanisme possible est que le traitement par biphosphonates supprime le turn-over osseux et conduit à une diminution du flux sanguin et à une nécrose cellulaire : l'os est incapable de se réparer à l'issue d'un traumatisme⁹ entraînant ainsi une ostéonécrose.

La lésion correspond à une zone d'exposition de l'os, dévitalisé, avec ou sans surinfection. L'os exposé présente une coloration blanc-jaune. La gencive et la muqueuse buccale périphériques peuvent être normales ou légèrement inflammatoires. Mais l'inflammation peut être beaucoup plus importante : sensibilité accrue, douleur parfois très invalidante, elle peut être gênante pour la prise alimentaire et l'hygiène dentaire et potentiellement associée à une surinfection locale, oedème, présence de liquide séro-purulent. Les dents des zones touchées peuvent devenir mobiles. Des fistules sont présentes dans certains cas : elles peuvent être cutanées ou muqueuses.

B. OSTÉORADIONÉCROSE MANDIBULAIRE

C'est une nécrose osseuse mandibulaire qui apparaît entre 6 mois et 5 ans suivant une irradiation de la région cervicale. Elle est liée à une sclérose post-radique des branches terminales de l'artère dentaire inférieure qui vascularise à elle seule la mandibule, sans réseau de suppléance. , mais son incidence est faible (5 à 10%) des cas.¹⁰

Plusieurs **facteurs favorisants** ont été identifiés : dose supérieure à 60 Gy dans un volume mandibulaire étendu, caries dentaires, dénudation gingivale liée à une irradiation débutée trop tôt après extraction dentaire, parodontopathie avancée, extractions dentaires compliquées d'une infection alvéolaire et réalisées dans une région mandibulaire irradiée, curiethérapie interstitielle effectuée sans protection plombée, au voisinage de la mandibule.

Cliniquement, elle se manifeste initialement par des douleurs localisées. Les signes radiographiques de début sont en faveur d'une déminéralisation osseuse hétérogène, d'extension progressive. A un stade évolué, les douleurs sont plus intenses, majorées du fait d'une surinfection souvent associée, ainsi qu'un oedème inflammatoire. Une brèche gingivale peut parfois apparaître, par laquelle s'éliminent des fragments d'os nécrosé. Radiologiquement, il existe alors un séquestre osseux au sein d'une plage de déminéralisation.

C. THÉRAPEUTIQUE

Le traitement est difficile et long, il dure des mois voire des années. Il associe antalgiques, anti-inflammatoires, antibiotiques et pour certains l'oxygénothérapie hyperbare.¹¹

3. LES ONDES DE CHOC FOCALES EXTRA-CORPORELLES

La thérapie par ondes de choc focales extracorporelles a été introduite dans le monde médical il y a environ 30 ans. Depuis ce temps, les ondes de choc ont changé radicalement le traitement de la lithiase urinaire. Aujourd'hui, les ondes de choc sont le traitement de première intention pour traiter les lithiases urinaires. La thérapie par ondes de chocs focales a aussi été utilisée en orthopédie et en rhumatologie pour traiter les tendinopathies calcifiantes ou non, les retards de consolidation osseuse ou la pseudarthrose, l'ostéonécrose aseptique de la tête du fémur, ainsi que les fractures de fatigue. Le principe des ondes de chocs focales dans le cadre

des troubles musculo-squelettiques est la stimulation de la régénération tissulaire.^{12,13,14,15,16}. Le principe est un système générateur d'onde de choc comprend une source d'énergie électrique, un mécanisme de conversion électro-acoustique et un matériel pour focaliser l'onde de choc. Il y a trois techniques pour produire des ondes de choc : électrohydraulique, piézoélectrique ou électromagnétique. La technique utilisée dans notre étude est de type électrohydraulique. Les ondes de choc sont donc des vagues acoustiques avec un pic d'énergie très élevé de la même manière qu'un avion qui passerait le mur du son dans l'atmosphère. Les ondes de chocs diffèrent des ultrasons par leur amplitude très importante, par leur fréquence faible, par leur absorption minimale dans les tissus et par leur absence d'effet thermique. D'une manière générale et contrairement à d'autres applications notamment en urologie, les ondes de chocs en traumatologie sont utilisées non pas pour détruire des tissus mais pour induire une néo-vascularisation, donc un apport vasculaire et une régénération tissulaire^{17,18,19}. Les ondes extracorporelles induisent une cavitation (production de bulles gazeuses) dans les tissus interstitiels produisant des micros dommages aux tissus. Les micros dommages induits par la cavitation seraient responsables d'une partie de l'effet thérapeutique. Les mécanismes sont une augmentation de la circulation sanguine et la création d'une néo vascularisation dans la zone traitée. Les autres mécanismes d'action des thérapies par ondes acoustiques ne sont pas encore clairs. Les données expérimentales suggèrent que l'un des effets biologiques induit par la stimulation mécanique des ondes de chocs focales est la production de monoxyde d'azote (NO)²⁰, qui est bien connu pour promouvoir l'angiogenèse. L'angiogenèse elle-même constitue une des premières étapes dans la cicatrisation tissulaire. Elle est induite par un nombre important de facteurs de croissance antigéniques²¹. Les ondes de chocs extracorporelles représentent une alternative innovante dans les cas de défauts de cicatrisation où une forte angiogenèse est essentielle, comme par exemple les plaies sévères de la peau²² ou les lésions ischémiques du myocarde²³.

Dans le cadre d'études expérimentales chez l'animal, les ondes de choc favorisent la cicatrisation osseuse, la réparation tissulaire par une augmentation de la néo-vascularisation et une production de facteurs antigéniques et ostéogéniques comme par exemple le VEGF (vascular endothelial growth factor), le eNOS (endothelial nitric oxide synthetase), le PCNA (proliferating cell nuclear antigen), BMP-2 (bone morphogenic protein-2) et l'Osteocalcine²⁴. Plusieurs études expérimentales ont mesuré les effets des ondes de choc sur les fractures osseuses et les pathologies cartilagineuses^{25,26}. Wang et al. (2003)²⁷ ont démontré sur des fractures de fémur chez le lapin, que les thérapies par ondes de chocs induisaient de manière significative une densité minérale osseuse (DMO), une taille du cal osseux, une concentration en calcium, et une résistance mécanique supérieure par rapport aux groupes contrôles.

Les études cliniques humaines démontrent l'efficacité des ondes de chocs notamment dans le traitement de nécrose aseptique de la tête fémorale^{28,29}. L'effet régénératif inclue une amélioration de l'angiogenèse, de l'ostéogénèse et du remodelage osseux³⁰. Cependant, dans ce dernier cas, le mécanisme précis des ondes de chocs n'est

que partiellement compris. Le paramètre physique le plus important pour le traitement des désordres de cicatrisation osseuse semblent être la distribution de la pression, la densité du flux d'énergie et l'énergie osseuse acoustique totale. Ainsi, les effets des ondes de chocs sur la masse osseuse et la résistance semblent être dose et temps dépendants. Wang et al. (2001)³¹ ont démontré que les traitements par ondes de chocs augmentent la formation du cal osseux et induisent la formation d'un os cortical sur des fractures chez le chien et ce, de façon croissante avec la durée d'action des ondes. A l'inverse, Forriol et al. (1994)³², concluent de manière différente et pensent que le traitement par onde de choc ralentit la cicatrisation osseuse. Ces résultats contradictoires pourraient être dus aux différences dans les protocoles de traitement (durée et intensité des ondes). Les protocoles de traitement par ondes de chocs focales extracorporelles (énergie, fréquence des pulsations, intervalles entre les sessions) n'est pas encore clairement défini. Pour les nécroses de la hanche, un des protocoles proposés incluent 4 sessions avec 2400 impulsions à 0.50 mJ/mm², à 48-72 h intervalles³³. Dans le traitement des pseudarthroses, les auteurs suggèrent une moyenne d'énergie de flux compris entre 0,22 and 1,10 mJ/mm², selon les tolérances des patients et appliqués selon des séries de 4000 impulsion alors que dans les fractures récentes, les ondes sont appliquées un mois après la chirurgie avec des puissances de 0,07 and 0,17 mJ/mm². L'objectif est alors d'utiliser des ondes à faible énergies pour induire un effet angiogénique. Le nombre des pulsations est le même que dans le cas du traitement des pseudarthroses³⁴.

Dans le cadre de notre série, les ondes de choc sont appliquées sur la zone nécrosée, au travers de la peau du visage. Un gel de contact est appliqué entre la peau et la sonde externe afin d'éviter les pertes d'énergie. La sonde qui émet les ondes de choc ressemble à une sonde d'échographie.



Figure 1 : la sonde émettrice des ondes de choc est appliquée sur la peau en regard de la zone mandibulaire nécrosée

4. CAS CLINIQUES

A. 1ER CAS : OSTÉONÉCROSE AUX BIPHOSPHONATES

Il s'agit d'un patient présentant une ostéonécrose de la mandibule, consécutive à une extraction dentaire et à un traitement aux bisphosphonates par voie intraveineuse. Il s'agit d'un homme de 56 ans, traité pour un myélome en 2006 (chimiothérapie + 3 années de bisphosphonates par injection IV). En janvier 2010, la dent



Figure 2 : vue clinique initiale de l'ostéonécrose 1 an après l'extraction de la 47 : la gencive est œdématisée, et présente une fistule d'où s'écoule un flux continu de pus.



Figure 3 : Radiographie panoramique : aspect d'ostéomyélite du site de la dent 47.

n°47 a été extraite pour des raisons endodontiques. Le site n'a pas correctement cicatrisé et le patient a développé une ostéonécrose de la mandibule. Le patient a alors été suivi dans un service de chirurgie maxillo-faciale hospitalier pour des curetages réguliers et des cures successives d'antibiotiques : 2 g d'amoxicilline pendant 6 mois successifs. Malgré ce traitement une fistule et une suppuration étaient visibles lors de notre consultation initiale (Figure 2) La radiographie panoramique montre une apparence caractéristique en sucre mouillé signant l'ostéomyélite chronique (Figure 3).

Un curetage est alors réalisé de manière douce pour débrider la zone. Un traitement adjuvant par ondes de choc focales est initié. Le générateur utilisé est de la marque Cellsonic (Cellsonic Medical Dental machine, Cellsonic Ltd PO Box 30019, Al Hamra, RAK, UAE). La face externe droite de la mandibule a été traitée par 1000 impulsions avec une énergie de 0.1 mJ/mm² pour chaque cycle de traitement. Un total de 3 cycles a été réalisé toutes les 3 semaines (Figure 4).

Dès le 15ème jour suivant le premier cycle, nous constatons une cessation de la suppuration, un assèchement



Figure 4 : Protocole de traitement des ondes de choc extracorporelles : un total de 3 sessions de 1000 impacts espacées de 21 jours a été réalisé.

de la fistule toujours présente et une diminution de l'inflammation (Figure 5). Au contrôle à 2 mois : entre le second et le troisième cycle nous constatons une fermeture complète de la plaie et un arrêt total de la suppuration (Figure 6). La douleur a totalement disparu. Radiologiquement, le contrôle à 1 an montre une cicatrisation complète du site. (Figure 7)

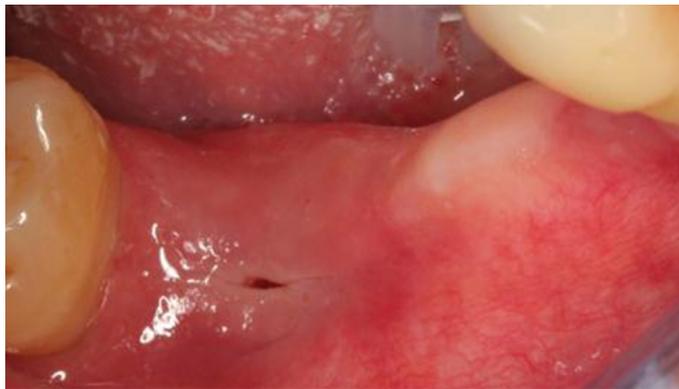


Figure 5 : Contrôle clinique à 15 jours après la première séance de traitement : la fistule est asséchée



Figure 6 : contrôle clinique à 2 mois : fermeture de la fistule



Figure 7 : cicatrisation osseuse complète du site nécrosé

B. 2ÈME CAS : OSTÉORADIONÉCROSE

Homme de 52 ans, antécédent de cancer de la région cervicale avec envahissement ganglionnaire, opéré puis irradié avec une dose de 90Gy. Il développe dans l'année suivante une Ostéoradionécrose bilatérale étendue de la mandibule avec double fracture spontanée (bilatérale), compliquée par une insuffisance rénale nécessitant une épuration extra-rénale (dialyse). Les douleurs sont très intenses et l'alimentation est seulement possible par une sonde de gastrostomie. Le traitement antalgique est à base d'analgésiques morphiniques.



Figure 8 : ostéonécrose mandibulaire étendue avec double fracture



Figure 9 : Guérison des 2 fractures. Amélioration nette de la structure osseuse

Le patient est traité par une session de 2000 impacts tous les mois (1000 par héli-mandibule), à la dose de 0,1mJ/mm² avec augmentation progressive de l'énergie jusqu'à à 0,147mJ/mm² pour la dernière séance.

L'amélioration clinique se manifeste dès la première session avec diminution de la douleur. La douleur disparaît complètement après la 2ème session : arrêt des antalgiques morphiniques.

Nous avons réalisé 6 sessions à un mois d'intervalle. L'amélioration radiologique est progressive avec une guérison des fractures mandibulaires et une amélioration radiologique de l'aspect de la nécrose.



Figure 10 : contrôle scanner au 4ème mois : guérison en cours de la fracture.

C. 3ÈME CAS : OSTÉORADIONÉCROSE

Homme de 62 ans, cancer de la région cervicale, opéré et irradié avec une dose de 60 Gy. Il présente une ostéonécrose de la mandibule gauche avec fistulisation à la peau. Il est traité par patch de morphine (Fentanyl®) en continu. Un traitement par ondes de choc focales est démarré (1200 impacts par séance mensuelle à un niveau 0,121 mJ/mm² avec augmentation de la puissance à 0,147 mJoules/mm² (puissance max). L'amélioration clinique (douleur) est immédiate. Arrêt des antalgiques après la 2ème séance. La fistule se tarit en 2 mois. Au niveau osseux, la guérison du séquestre est nette bien qu'il persiste un petit fragment avec consolidation des fractures pathologiques à 6 mois.



Figure 11 : fistule cutanée en regard de la nécrose.



Figure 12 : Guérison cutanée de la fistule

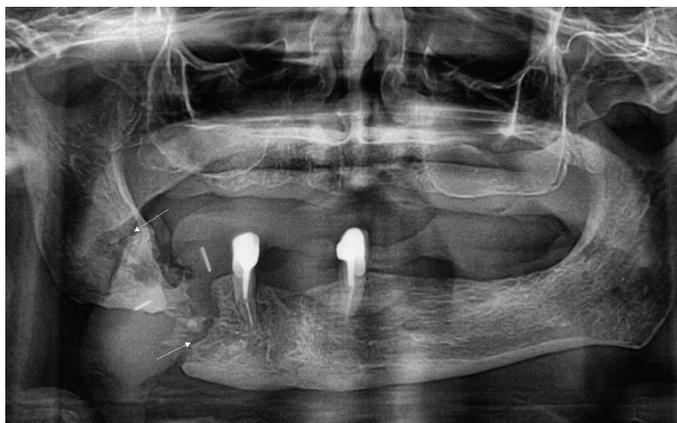


Figure 13 Ostéonécrose sévère avec ostéolyse complète de la région parasymphysaire jusqu'à l'angle mandibulaire droit avec solution de continuité remontant au niveau de la branche montante en faveur d'un séquestre osseux

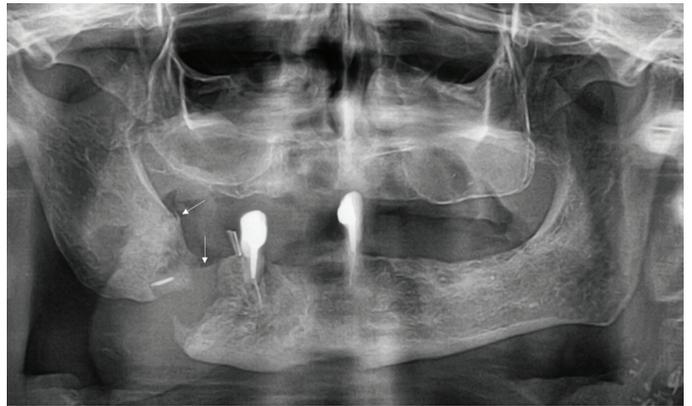


Figure 14 Début de consolidation avec ostéoformation et augmentation de l'épaisseur osseuse de la branche montante, persistance de l'image de séquestre osseux, formation de "bridge" ou ponts osseux entre la région parasymphysaire au niveau du coin supérieur et inférieur et la branche montante droite.

DISCUSSION

L'ostéonécrose de la mâchoire est problématique au niveau de la prise en charge, qui reste à l'heure d'aujourd'hui difficile et complexe. Cette pathologie altère de façon importante la qualité de vie du patient et de façon durable. La principale source de gêne est la douleur ressentie par les patients d'où au long de la maladie. La thérapie par ondes de chocs focales extra corporelles est non invasive, facile à mettre en œuvre, induisant peu d'effets indésirables, sans contre-indication particulière, et très peu coûteuse. Cette technique est de plus en plus intégrée dans le cadre général de la médecine régénérative dans le domaine ostéo-articulaire. Les résultats de nombreuses études confirment son action dans le cadre de la stimulation de la réparation des lésions osseuses avec stimulation de l'ostéoformation dans le cadre de pseudarthrose ou d'ostéonécrose. Son action antalgique, bien qu'encore non complètement expliquée, se retrouve dans la plupart des résultats d'études. Cette action analgésique est primordiale dans la prise en charge de ces patients. Cette voie thérapeutique bien que reconnue dans de nombreux pays et même de plus en plus remboursée par les autorités sanitaires, reste encore trop peu répandue. La possibilité récente de guidage radiologique dans les pathologies osseuses semble pertinente lorsque les lésions sont focalisées, mais ceci alourdit considérablement le coût de l'équipement qui reste un frein important au développement de cette technique. La thérapie par ondes de chocs focales semble donc une thérapeutique intéressante dans le cadre de la prise en charge des ostéonécroses en venant s'intégrer dans l'arsenal thérapeutique très réduit de la prise en charge de ces pathologies

LIMITE DE L'ÉTUDE

Nous n'avons décrit que série de 3 cas cliniques de traitement d'ostéonécroses mandibulaires par ondes de chocs focales extra corporelles. Des études randomisées contrôlées en double aveugle sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de ce traitement sur ce type de pathologie, ainsi qu'une standardisation des protocoles en fonction des appareils d'ondes de chocs focales et des pathologies traitées.

CONCLUSIONS

Le traitement par ondes de chocs extracorporelles des ostéonécroses des maxillaires pourrait être un traitement adjuvant aux traitements chirurgicaux. Bien entendu, d'autres études doivent confirmer l'efficacité de ce type de prise en charge et surtout affiner le protocole thérapeutique.

Le principal effet que nous recherchions à l'origine, était une analgésie. L'hypothèse avancée était que la douleur était d'abord une douleur ischémique. Il semble que cette technique puisse apporter un effet analgésique rapide et durable par son effet revascularisant en même temps qu'une amélioration de la cicatrisation osseuse des lésions nécrotiques.

RÉFÉRENCES

- Hess, L.M., Jeter, J.M., Benham-Hutchins, M. & Alberts, D.S. (2008) Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *American Journal of Medicine* 121: 475-483, e473
- Reid, I.R. (2009) Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 44: 4-10
- Walter, C., Grotz, K.A., Kunkel, M. & Al-Nawas, B. (2007) Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Supportive Care in Cancer* 15: 197-202.
- Ruggiero, S.L., Mehrotra, B., Rosenberg, T.J. & Engroff, S.L. (2004) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 62: 527-534.
- Shoback, D. (2007) Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92: 747-753.
- Kwon Y-D, Ohe J-Y, Kim D-Y, Chung D-J, Park Y-D. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clin. Oral Impl. Res.* 22, 2011; 100-105.
- Bornstein, M.M., Cionca, N. & Mombelli, A. (2009) Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 24 (Suppl.): 12-27.
- Shirota, T., Nakamura, A., Matsui, Y., Hatori, M., Nakamura, M. & Shintani, S. (2009) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. *Clinical Oral Implants Research* 20: 1402-1408.
- Rizzoli, R., Burllet, N., Cahall, D., Delmas, P.D., Eriksen, E.F., Felsenberg, D., Grbic, J., Jontell, M., Landesberg, R., Laslop, A., Wollenhaupt, M., Papapoulos, S., Sezer, O., Sprafka, M. & Reginster, J.Y. (2008) Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 42: 841-847.
- Niewald M, Fleckenstein J, Mang K, Holtmann H, Spitzer WJ, Rube C. Dental status, dental rehabilitation procedures, demographic and oncological data as potential risk factors for infected osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy for oral neoplasms: a retrospective evaluation. *Radiat Oncol.* 2013 Oct 2;8(11):227.
- Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol.* 2002 Apr;25(2):168-71.
- Wang CJ. Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. *J Orthop Surg Res.* 2012; 7: 11.
- Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and non-union of fractures. *Int. Orthop.* 15 (1991), 181-184.
- Schaden W, Fischer A, Seiler A. Extracorporeal shock wave therapy of non-union or delayed osseous union. *Clin Orthop* 387 (2001), 90-94
- Wang CJ, Wang FS, Huang CC, Yang KD, Weng LH, Huang HY. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 87 (2005), 2380-2387.
- d'Agostino C, Romeo P, Amelio E, Sansone V. Effectiveness of ESWT in the treatment of Kienbock's disease. *Ultrasound in Med & Biol.* Vol. 37 (n° 9) (2011), 1452 - 1457.
- Wang, C.J. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung Med.* 26v (2003), 220 - 232.
- Ogden JA, Tóth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop.* 2001;387:8-17.
- Siebert W, Buch M, editor. Extracorporeal shock waves in orthopaedics. Berlin, Springer Verlag; 1997. pp. 1-245.
- Marioito S, de Prati AC, Cavalieri E, Amelio E, Marlinghaus E, Suzuki H. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. *Curr Med Chem.* 2009;16(19):2366-72.
- Cooke JP, Losordo DW. Nitric Oxide and Angiogenesis. *Circulation* 105 (2002), pp. 2133-2135.
- Schaden W, Thiele R, Köpl C, Pusch M, Nissan A, Attinger CE, Maniscalco-Theberge ME, Peoples GE, Elster EA, Stojadinovic A. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: a feasibility study. *J Surg Res.* 143 (2007), 1-12.
- Fukamoto Y, Ito A, Uwatoku T, Matoba T, Kishi T, Tanaka H, Takeshita A, Sunagawa K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 17 (2006), 63-70.
- Wang CJ. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung Med J* 2003;26:220-32.
- Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, Gerety B, Chvapil M. Influence of shockwave on fracture healing. *J Urol.* 1992;39:529-32.
- Johannes EJ, Kalesar Sukul DM, Matura E. High-energy shockwave for treatment of nonunion. An experiment on dogs. *J Surg Res.* 1994;57:246-52.
- Wang CJ, Yang KD, Wang FS, Hsu CC, Chen HH. Shock wave treatment shows dose-dependent enhancement of bone mass and bone strength after fracture of the femur. *Bone.* 2004;34:225-230.
- Wang CJ, Huang CC, Wang JW, Wong T, Yang YJ. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy and core decompression in osteonecrosis of the femoral head with eight- to nine-year follow-up. *Biomed J.* 2012 Nov;35(6):481-5.
- Vulpiani MC, Vetrano M, Trischitta D, Scarcello L, Chizzi F, Argento G, Saraceni VM, Maffulli N, Ferretti A. Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2012 Apr;132(4):499-508.
- Wang, C.J, Wang FS, Ko JY, Huang HY, Chen CJ, Sun YC, Yang YJ. Extracorporeal shockwave shows regeneration in hip necrosis. *Rheumatology* 2008;47:542-6.
- Wang CJ, Huang HY, Chen HH, Pai CH, Yang KD. The effect of shock wave therapy on acute fractures of the tibia. A study in a dog model. *Clin Orthop.* 2001;387:112-8.
- Forriol F, Solchaga L, Moreno JL, Candell J. The effect of shockwave on mature and healing cortical bone. *Int Orthop.* 1994;8:325-9.
- Vulpiani MC, Vetrano M, Trischitta D, Scarcello L, Chizzi F, Argento G, Saraceni VM, Maffulli N, Ferretti A. Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2012 Apr;132(4):499-508.
- Biagio Moretti, Angela Notarnicola, Lorenzo Moretti, Silvio Patella, Ilaria Tatò, and Vittorio Patella. Bone healing induced by ESWT. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009 May-Aug; 6(2): 155-158.