



Mechanobiologie und Knochenstoffwechsel

Klinische Bedeutung für die Frakturbehandlung

Seit über 100 Jahren ist der signifikante Einfluss mechanischer Belastungen auf den Knochen bekannt. In neuerer Zeit wurden verstärkt die zellulären und molekularen Hintergründe der Mechanobiologie des Knochenmetabolismus untersucht. Vor allem experimentelle Arbeiten konnten die Beteiligungen komplexer zellulärer Signaltransduktionswege wie dem Wnt/beta-Catenin-, dem Bone-morphogenetic-protein(BMP)- oder dem Östrogenrezeptor-Signalweg ebenso wie den Einfluss der Alterung nachweisen. Der Prozess der Frakturheilung unterliegt ebenfalls biomechanischen und biologischen Einflüssen. Dieser Review skizziert Erkenntnisse zum Einfluss mechanischer Reize auf den Knochenmetabolismus und die Frakturheilung und zeigt die mögliche Bedeutung der Modulierung der Signalwege der Mechanotransduktion für die Frakturbehandlung auf.

Mechanobiologie und Knochenstoffwechsel

Bereits 1892 postulierte der Anatom und Chirurg Julius Wolff [75], dass sich die Knochenarchitektur körperlichen Belastungen anpasst. Er erkannte den Zusammenhang zwischen mechanischen Einflüssen auf den Knochen und der Knochengeometrie und formulierte das „Gesetz zur Transformation der Knochen“, das noch heute die theoretische Grundlage zur mechanischen Beeinflussung des Skelettsystems bildet. Im Jahr 1987 erweiterte Frost [19, 20] diese

Theorie und zeigte die Abhängigkeit der Knochenbildung von der Qualität des mechanischen Reizes. Er postulierte unterschiedliche biomechanische Belastungsbereiche („Mechanostat“), die zu Knochenformation bzw. -resorption führen.

Parameter der Knochenformation

Inzwischen haben etliche Studien gezeigt, dass nicht nur die Größe, sondern auch weitere Parameter eines mechanischen Reizes, wie Frequenz und Belastungsdauer, die Knochenformation beeinflussen [27, 42]. Beispielsweise konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass höhere Frequenzen mechanischer Belastung zu einer höheren Knochenbildung führen als niedrige Frequenzen und den Schwellenwert der Größe des Reizes für die Knochenbildung herabsetzen [27]. Die zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen sind bis heute nicht vollständig verstanden.

» Die Mechanismen der Knochenformation sind bis heute nicht vollständig verstanden

Eine gängige Theorie besagt, dass Osteozyten die Hauptmechanosensoren des Knochengewebes sind [7, 73]. Wird Knochen mechanisch belastet, entstehen Ströme der extrazellulären Flüssigkeit, die die Osteozyten und ihre Zellausläufer in den Canaliculi umgibt. Der Reiz wird von mechanosensitiven Strukturen auf der Zelloberfläche, den Zilien erkannt und mithilfe von z. B. Ionenkanälen in

ein biochemisches Signal innerhalb der Zelle umgewandelt („Mechanotransduktion“ [15, 34, 64]). Abhängig von der Qualität des mechanischen Reizes werden Osteozyten stimuliert, Mediatoren zu sezernieren, die Osteoblasten oder Osteoklasten aktivieren.

Signalwege

Experimentelle Studien konnten die Beteiligung zahlreicher molekularer Signalwege bei der Mechanotransduktion nachweisen, die überdies miteinander interagieren [34]. Die zelluläre Verarbeitung mechanischer Reize ist damit außerordentlich komplex und immer noch nicht vollständig verstanden. Im Folgenden sollen Signalwege der Mechanotransduktion skizziert werden, für die bereits pharmakologische Modulatoren klinisch eingesetzt werden können.

Wnt/beta-Catenin

Einer der bekanntesten und am besten untersuchten Signalwege ist der Wnt/beta-Catenin-Signalweg (■ Abb. 1). Die Entdeckung, dass das Osteoporose-Pseudoglioma-Syndrom (OPPG), eine schwere Form der Osteoporose beim Menschen, durch eine Loss-of-function-Mutation im Korezeptor der Wnt-Proteine, dem „low density lipoprotein receptor-related protein-5“ (LRP5), verursacht wird, lieferte den ersten Hinweis auf die zentrale Bedeutung des Wnt/beta-Catenin-Signalwegs für Knochenentwicklung und -metabolismus [23]. Die Aktivierung des Signalwegs ist für die Knochenbildung essenziell. Antikörper gegen Inhibitoren des Wnt/beta-Catenin-

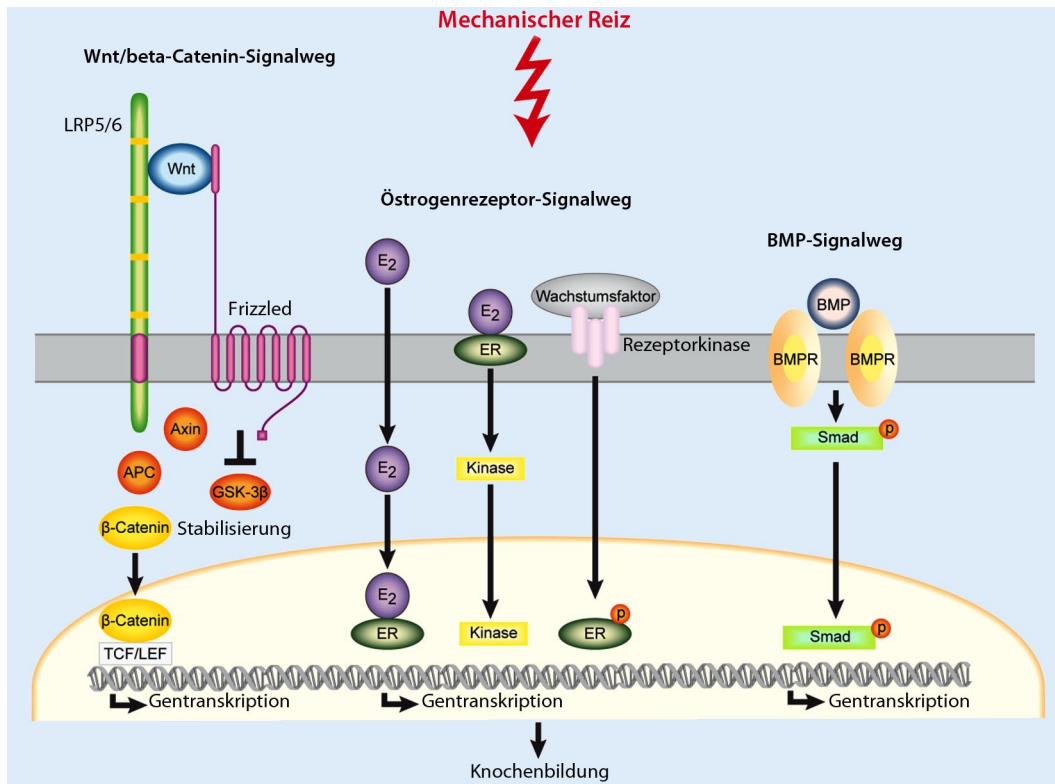


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Aktivierung des Wnt/beta-Catenin-, des Östrogenrezeptor- und des BMP-Signalwegs nach mechanischer Reizung einer Knochenzelle. Wnt-Liganden binden an Frizzled-Rezeptoren und LRP5/6-Korezeptoren, dadurch wird der beta-Catenin-Degradationskomplex bestehend aus Axin, APC und GSK3 β inhibiert, was zu einer Translokation von beta-Catenin in den Zellkern führt. Dort bindet beta-Catenin an Transkriptionsfaktoren wie „T-cell factor“/„lymphoid enhancing factor“ (TCF/LEF) und reguliert dadurch die Gentranskription. Östrogen (E_2) kann über verschiedene Signalkaskaden die Genexpression beeinflussen. Dargestellt ist die Bindung von E_2 an membranständige oder nukleäre Östrogenrezeptoren, die anschließend direkt oder indirekt (über verschiedene Kinasen) die Gentranskription der Knochenzelle beeinflussen können. Außerdem können Wachstumsfaktoren über die Bindung an Rezeptorkinasen die Östrogenrezeptoren ligandenunabhängig phosphorylieren. BMP-Moleküle binden an BMP-Rezeptoren (BMPR), wodurch verschiedene Smad-Moleküle aktiviert werden, die wiederum die Gentranskription beeinflussen. LRP „low density lipoprotein receptor-related protein“, BMP „bone morphogenetic protein“

Signalwegs, Sclerostin und Dickkopf-1, wirken daher osteoanabol und werden zur Zeit mit Erfolg in klinischen Studien zur Osteoporosetherapie eingesetzt [43, 46]. Experimentelle Studien zeigten, dass dieser Signalweg auch durch mechanische Belastung aktiviert wird und umgekehrt die Inhibition der Wnt/beta-Catenin-Signaltransduktion zu einer gestörten Mechanotransduktion im Knochen führt [35, 49, 58, 65].

Tatsächlich belegen präklinische Studien einen positiven Einfluss von Sclerostin- und Dickkopf-1-Antikörpern auf die Mechanotransduktion im Knochen [2, 60]. Daher könnte möglicherweise die Kombination von Wnt/beta-Catenin-Aktivatoren und biomechanischen Verfahren, wie z. B. der Ganzkörpervibration, eine effektive Methode zur Steigerung der Knochen-

bildung darstellen. Ob mechanische Belastung und die Aktivierung des Wnt/beta-Catenin-Signalwegs additiv oder gar synergistisch wirken, ist bislang jedoch noch unzureichend untersucht.

Bone-morphogenetic-protein-Signaltransduktionsweg

Ein weiterer Signalweg, der bei der Mechanotransduktion eine wichtige Rolle spielt, ist der Bone-morphogenetic-protein (BMP)-Signaltransduktionsweg (■ Abb. 1). BMPs spielen eine entscheidende Rolle in der Knorpel- und Knochenbildung [4]. Neuere In-vitro-Arbeiten deuten auf eine direkte Interaktion zwischen BMP-Signalling und mechanischer Reizung von Osteoblasten hin [31]. Rekombinant hergestellte BMP-2 und BMP-7 werden aufgrund ihrer osteoinduktiven Wirkung bereits seit etlichen Jahren klinisch zur Knochendefekt- und

Pseudarthrosebehandlung eingesetzt [1, 48]. Auch hier wäre eine Kombinationstherapie mit biomechanischen Verfahren zur Steigerung der Knochenbildung denkbar.

» Bei der Knorpel- und Knochenbildung spielen BMPs eine entscheidende Rolle

Östrogenrezeptor-Signalweg

Der Östrogenrezeptor-Signalweg (■ Abb. 1) ist ebenfalls für die Übertragung mechanischer Signale wichtig. Frost [19] postulierte bereits 1987, dass Östrogen den mechanischen Schwellenwert für die Knochenformation erniedrigt und den Knochen für mechanische Reize sensibilisieren kann. Dies konnte in tierexperimentellen Studien bestätigt werden

[33, 66]. Allerdings scheint der Einfluss von Östrogen auf die mechanisch regulierte Knochenformation stark vom Zeitpunkt der Östrogenapplikation abhängig zu sein [28]. So reduzierte eine frühe Therapie mit Östrogen die Knochenformation, erhöhte sie aber zu einem späteren Zeitpunkt. Zudem scheint das Expressionsverhältnis der beiden Östrogenrezeptoren, Östrogenrezeptor-alpha (ER α) und -beta (ER β), essenziell zu sein, wobei vermutlich ER α die Mechanosensitivität erhöht, während ER β sie erniedrigt [59]. Die Expression beider Rezeptoren wird maßgeblich von Östrogen reguliert [79]. Die unterschiedlichen Effekte von Östrogen auf die Knochenformation scheinen daher auch einer differenziellen Expression der Östrogenrezeptoren geschuldet zu sein. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sowohl ER α als auch ER β ligandenunabhängige Effekte auf die Mechanotransduktion ausüben können [8, 74].

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) nützen die unterschiedlichen Wirkmechanismen der beiden Rezeptoren. Der selektive ER α -Agonist Raloxifen wirkt osteoanabol und erhöht die Knochenmineraldichte bei postmenopausaler Osteoporose [21]. Präklinische Studien zeigten außerdem einen positiven Einfluss einer Kombinationstherapie aus Raloxifen und biomechanischer Stimulation auf die Knochenformation in Ratten [63]. Unsere eigenen Arbeiten zeigten eine Interaktion des Östrogenrezeptor- und des Wnt/beta-Catenin-Signalwegs während der Mechanotransduktion auf zellulärer Ebene in präosteoblastären Zellen [37], wobei die genauen molekularen Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind.

Einfluss des Alters

Auch das Alter hat einen signifikanten Einfluss auf die Mechanosensitivität des Knochens. So zeigten sowohl klinische als auch tierexperimentelle Studien eine verringerte Knochenformation nach mechanischer Belastung im alten Organismus [24, 26]. Eigenen Arbeiten und Studien anderer Arbeitsgruppen bestätigten, dass Osteoblasten bei osteoporotischen Patientinnen eine gestörte

Unfallchirurg 2015 · 118:1000–1006 DOI 10.1007/s00113-015-0102-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

M. Haffner-Luntzer · A. Liedert · A. Ignatius

Mechanobiologie und Knochenstoffwechsel. Klinische Bedeutung für die Frakturbehandlung

Zusammenfassung

Mechanische Reize beeinflussen signifikant den Knochenmetabolismus und die Frakturheilung. Zahlreiche Studien konnten die Beteiligungen komplexer zellulärer Signaltransduktionswege wie z. B. des Wnt/beta-Catenin-, Bone-morphogenetic-protein(BMP)- oder des Östrogenrezeptor-Signalwegs an der Mechanotransduktion im Knochen belegen. Die Mechanotransduktion wird durch das Alter und Komorbiditäten des Patienten beeinflusst. Die pharmakologische Modulation der Signalwege be-

einflusst die Knochenformation und die Mechanosensitivität des Gewebes. Die Kombination von pharmakologischen und biomechanischen Therapieverfahren könnte daher für die Behandlung schlecht heilender Frakturen sinnvoll sein.

Schlüsselwörter

Mechanobiologie · Knochenmetabolismus · Frakturheilung · Mechanotransduktion · Biomechanik

Mechanobiology and bone metabolism. Clinical relevance for fracture treatment

Abstract

Mechanical stimuli are known to significantly influence bone metabolism and fracture healing. Various studies have demonstrated the involvement of complex molecular mechanotransduction pathways, such as the Wnt/beta-catenin, bone morphogenetic protein (BMP) and estrogen receptor signaling pathways in mechanotransduction. Mechanotransduction is influenced by aging and the comorbidities of the patient. Pharmacological modulation of signal transduction influ-

ences bone formation and the mechanosensitivity of skeletal tissue. The combination of pharmacological and biomechanical therapies may be useful for the treatment of fractures with impaired healing.

Keywords

Mechanobiology · Bone metabolism · Fracture healing · Mechanotransduction · Biomechanics

Mechanotransduktion aufweisen [47, 61]. Die zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen sind allerdings bislang weitgehend ungeklärt. Vermutet wird ein Zusammenhang mit der verringerten Expression von Wnt/beta-Catenin-Signalmolekülen im senilen Knochen [55], dem chronisch-inflammatorischen Phänotyp [44] und dem allgemein niedrigeren Hormonspiegel alter Patienten [56].

Insgesamt sind die molekularen Mechanismen der Mechanotransduktion bei Weitem noch nicht vollständig verstanden. Experimentelle Arbeiten lassen jedoch vermuten, dass die Modulation der beteiligten Signalwege die Mechanosensitivität des Knochengewebes steigern könnte. Somit könnte eine Kombination mit mechanischen Interventionstherapien die Knochenbildung additiv oder sogar synergistisch fördern.

Mechanobiologie und Frakturheilung

Nicht nur der Knochenmetabolismus, auch die Knochenheilung unterliegt einer starken biomechanischen Kontrolle. Die mechanischen Bedingungen im Frakturgebiet werden von der Größe des Frakturspalts, der Steifigkeit der Fraktur stabilisierung, dem Gewicht des Patienten und dessen Aktivität beeinflusst und steuern die Heilung über die Begünstigung direkter, intramembranöser Ossifikation oder indirekter, endochondraler Ossifikation mit Ausbildung eines externen Kallus [5, 14, 54]. Die bereits 1960 von Pauwels [53] beschriebene Theorie der „kausalen Histogenese“ besagt, dass sich mesenchymale Gewebe in Abhängigkeit von den mechanischen Bedingungen in verschiedene Stützgewebe differenzieren. In der von Claes

et al. [14] 1998 formulierten und auf In-vitro-, In-vivo- und In-silico-Analysen beruhenden Dehnungshypothese wird postuliert, dass bei der Knochenheilung hohe Gewebedehnungen (> 15 %) mit der Bildung fibrösem Gewebe assoziiert sind, wohingegen sehr kleine Dehnungen (< 5 %) und hydrostatische Drücke (< 0,15 MPa) mit direkter Knochenbildung einhergehen. Dehnungen zwischen 5 und 15 % und hydrostatische Drücke von über 0,15 MPa sollen die Chondrogenese und damit die endochondrale Knochenbildung stimulieren.

» Zu hohe interfragmentäre Bewegungen sind für die Frakturheilung hinderlich

Bei der Frakturheilung fördern also zu hohe interfragmentäre Bewegungen die Bildung von fibrösem Gewebe und sind somit für die Heilung hinderlich. Zu geringe Bewegung im Frakturspalt kann sich ebenfalls negativ auf das Heilungsergebnis auswirken. Somit ist eine gewisse Flexibilität der Osteosynthese notwendig, um endochondrale Ossifikation und Kallusbildung zu gewährleisten [11, 13, 14]. Die Erkenntnis, dass mechanische Reize die Knochenbildung erheblich beeinflussen, führte zur Entwicklung biomechanisch optimierter Osteosynthesemethoden, die heute sehr erfolgreich in der klinischen Praxis eingesetzt werden.

Biologische Ebene

Auf biologischer Ebene wird die Gewebedifferenzierung während der Frakturheilung durch zahlreiche Signalwege und Mediatoren gesteuert. In der frühen Phase der Heilung überwiegen inflammatorische Signale (u. a. Interleukin-1, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor[TNF]- α , Transforming-growth-factor[TGF]- β [16, 22]). Die durch Immunzellen sezernierten Chemokine (u. a. Stromal-cell-derived-factor[SDF]-1) rekrutieren mesenchymale Stammzellen zum Ort der Fraktur [77], wo zahlreiche Faktoren wie z. B. BMPs und Wnt-Liganden über ihre Rezeptoren die Proliferation und Differenzierung der Vorläuferzellen zu Chondrozyten und Osteoblasten steuern

Hier steht eine Anzeige.



[16, 22]. Die Aktivierung angiogener Mediatoren wie „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und Hypoxia-inducible-factor(HIF)-1 α fördert die Bildung neuer Blutgefäße [17]. In der Phase des Remodellings stimulieren osteoklastogene Faktoren wie „receptor activator of NF- κ B ligand“ (RANKL) den Abbau des knöchernen Kallus.

Die Expression vieler der genannten biologischen Faktoren kann durch mechanische Reize moduliert werden. So konnten tierexperimentelle Studien einen Einfluss der Frakturstabilisierung auf die Expression von BMP und Wnt/beta-Catenin-Zielmolekülen wie Kollagen Typ II im Frakturkallus nachweisen [3, 32, 78]. Weitere Studien zeigten die differenzielle Expression verschiedener inflammatorischer Zytokine und angiogener Wachstumsfaktoren wie „macrophage colony-stimulating factor“ (M-CSF), „platelet derived growth factor“ (PDGF) und VEGF, abhängig von den mechanischen Reizen im Frakturgebiet [38, 50]. TGF- β und osteogene Marker wie Osteoprotegerin und Kollagen Typ I waren während der durch Rotationsinstabilität verzögerten Knochenregeneration im Schafsmodell vermindert exprimiert [39].

Einhorn [57] führte Genexpressionsanalysen an Frakturen durch, die entweder rigide fixiert oder biomechanisch stimuliert wurden. Sie fanden eine veränderte Expression von über 100 Genen im Frakturkallus, die mit der Knorpel- und Knochenentwicklung, der Zelladhäsion, der extrazellulären Matrixsynthese und der skelettalen Entwicklung assoziiert sind. Unsere eigenen Arbeiten zeigten signifikant höhere Serumkonzentrationen mitogener Faktoren wie TGF- β und Insulin-like-growth-factor(IGF)-1 bei Frakturpatienten, die mit einer flexiblen Osteosynthese versorgt wurden im Vergleich zu Patienten mit einer rigiden Fixation [29]. Somit beeinflussen biomechanische Reize im Frakturgebiet die Gewebedifferenzierung über die Modulation von Signalwegen, die für zahlreiche Prozesse wie Inflammation, Proliferation und Differenzierung zuständig sind.

Wie bereits erwähnt, ist die Mechano-transduktion durch genetische Prä-

disposition, oder im durch Alter und Osteoporose kompromittierten Knochen verändert. Die für die Knochenheilung „optimalen“ biomechanischen Bedingungen sind damit sicher nicht für alle Patienten gleich. Für den Kliniker stellt sich die Frage, ob Komorbiditäten bei der Wahl der Frakturstabilisierung berücksichtigt werden müssen. Unsere Arbeiten zeigten, dass die Flexibilisierung der Osteosynthese in Mäusen, die aufgrund einer Inhibierung des Wnt/beta-Catenin-Signalwegs Osteoporose entwickelten, die Heilung signifikant stärker beeinträchtigte als in gesunden Kontrollmäusen [36]. Duda et al. zeigten, dass der Einfluss der Osteosyntheseleistung auf die Frakturheilung bei alten Tieren verändert ist und schlussfolgerten, dass die für junge Individuen optimalen Fixierungsbedingungen nicht ohne weiteres auf alte Individuen übertragen werden können [45, 62]. Es ist jedoch weitere Forschung nötig, um die Interaktion biomechanischer Reize und biologischer Faktoren während der Frakturheilung genauer aufzuklären und dadurch in Zukunft eine optimale Behandlung des individuellen Patienten zu gewährleisten.

Nichtinvasive biomechanische Stimulation der Frakturheilung

Eine Möglichkeit, die Knochenheilung mechanisch zu beeinflussen, stellen externe biomechanische Interventions-therapien dar.

Ultraschall

Ein biologisch bereits gut charakterisierter biomechanischer Ansatz zur Verbesserung der Frakturheilung ist die Applikation von niedrigerenergetischem Ultraschall („low intensity pulsed ultrasound“, LIPUS). Die Anwendung von Ultraschall während der Knochenregeneration wurde bereits im Jahr 1950 das erste Mal beschrieben [6, 41]. Die ersten Studien zeigten, dass die Ergebnisse stark von der Intensität und Frequenz des aufgetragenen Stimulus abhängig sind. Heute wird der Einsatz von gepulstem niedrigerenergetischem Ultraschall (LIPUS) favorisiert [12, 52]. Zur Anwendung von LIPUS während der Frakturheilung gibt

es etliche randomisierte, prospektive klinische Studien, die übereinstimmend einen positiven Einfluss der Therapie auf die Heilung zeigen [18, 40, 80].

Der Effekt des LIPUS scheint u. a. auf einer mechanischen Stimulation mesenchymaler Stamm- oder präosteoblastärer Zellen zu beruhen, die zu einer verstärkten Proliferation bzw. osteogenen Differenzierung angeregt werden [30, 52]. Auf molekularer Ebene konnte eine Beteiligung von Integrinrezeptoren und des Zytoskeletts nachgewiesen werden [25, 70]. Weitere experimentelle Arbeiten zeigen eine Beteiligung des Wnt/beta-Catenin-Signalwegs [51]. Eine aktuelle klinische Studie berichtet von einem erhöhten Heilungserfolg nach LIPUS-Therapie bei alten Frakturpatienten [80], und tierexperimentelle Arbeiten zeigten eine Verbesserung der Frakturheilung bei östrogendefizienten osteoporotischen Ratten [9]. Somit könnte dieses Verfahren auch bei alten Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten wie z. B. Osteoporose vielversprechend sein. Hier wäre außerdem eine Kombination mit Substanzen, die möglicherweise den Knochen mechanosensibilisieren, (z. B. Wnt/beta-Catenin-Aktivatoren) zur Verbesserung der Heilung denkbar. Studien fehlen jedoch bislang.

Ganzkörpervibration

Eine weitere Methode zur externen biomechanischen Stimulation der Frakturheilung ist die Ganzkörpervibration („low magnitude high frequency vibration“, LMHFV). Die molekularen Mechanismen, wie die Zellen die Vibration erkennen und in biochemische Signale umwandeln, und welche Signalwege hier eine wichtige Rolle spielen, sind noch weitgehend unverstanden. Eine Hypothese ist, dass der Zellkern durch LMHFV zur Oszillation angeregt wird [67] und dass die Verbindung des nukleären Zytoskeletts mit dem Aktin-Zytoskelett der Zelle für das Erkennen des mechanischen Reizes eine Rolle spielt [68]. Zahlreiche klinische und tierexperimentelle Studien zeigten bei gesunden und osteoporotischen Individuen einen positiven Effekt der Vibration auf den nichtfrakturierten Knochen [69, 76]. Die Effekte sind dabei

abhängig vom jeweiligen Vibrationsprotokoll (Beschleunigung, Frequenz, Applikationsdauer).

Bei der Frakturheilung hingegen zeigte die Vibration unterschiedliche Ergebnisse, die vom verwendeten Tiermodell abhängig zu sein scheinen. Studien an östrogendefizienten, osteoporotischen Tieren beobachteten im Allgemeinen eine verbesserte Knochenregeneration [10, 71], wohingegen bei östrogenkompetenten Tieren keine Effekte zu sehen waren [72] oder die Heilung sogar verschlechtert war [71, 72].

» Bei alten Frakturpatienten bringt die LIPUS-Therapie einen erhöhten Heilungserfolg

Unsere eigene Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass in der Tat der Östrogenstatus die Effekte der Vibration auf die Knochenheilung signifikant beeinflusst. Während die Ganzkörpervibration bei alten, nicht ovariektomierten Mäusen die Heilung beeinträchtigte, war sie bei alten und ovariektomierten Mäusen signifikant verbessert. Die positiven Effekte bei ovariektomierten Mäusen konnten durch Gabe von Östrogen teilweise wieder aufgehoben werden, was die wichtige Rolle von Östrogen bei der Verarbeitung der Vibrationsreize unterstreicht. Durch molekulare Analysen des Frakturkallus konnten wir zeigen, dass die Vibration zu einer differenziellen Genexpression der für die Mechanotransduktion wichtigen Östrogenrezeptoren ER α und ER β führte [71]. Die Ergebnisse lassen annehmen, dass die osteoanabolen Effekte durch ER α , die katabolen durch ER β vermittelt wurden. Zudem konnten wir eine Beteiligung des Wnt/beta-Catenin-Signalwegs nachweisen. Die genauen molekularen Zusammenhänge sind jedoch noch unverstanden. Interessanterweise zeigten andere tierexperimentelle Frakturheilungsstudien eine Erhöhung des Vibrationseffekts durch die gleichzeitige Applikation von Raloxifen, eines ER α -Agonisten [63]. Somit scheint eine Kombination von Vibration mit Modulatoren des ER-Signalwegs attraktiv. Allerdings bedarf es weiterer Studien, um zu klären, ob die

Vibrationstherapie für die Behandlung schlecht heilender Frakturen geeignet ist.

Fazit für die Praxis

- Mechanische Reize beeinflussen sowohl den Knochenmetabolismus als auch die Knochenheilung. Die Mechanotransduktion in den beteiligten Zellen erfolgt durch komplexe, miteinander interagierende Signalwege.
- Die Mechanotransduktion kann durch pharmakologische Aktivierung oder Inhibierung dieser Signalwege beeinflusst werden.
- Die pharmakologische Aktivierung von Signalwegen der Mechanotransduktion könnte möglicherweise den Knochen für mechanische Reize sensibilisieren und damit mechanische Interventionstherapien unterstützen.
- Alter und Gesundheitszustand des Patienten können die Mechanotransduktion beeinflussen. Es ist daher wahrscheinlich, dass die für die Heilung optimalen mechanischen Bedingungen individuell variieren.

Korrespondenzadresse



M. Haffner-Luntzer

Institut für Unfallchirurgische
Forschung und Biomechanik,
Universitätsklinikum Ulm
Helmholtzstraße 14,
89081 Ulm
melanie.haffner-luntzer@uni-
ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Haffner-Luntzer, A. Liedert und A. Ignatius geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Ablove RH, Abrams SS (2015) The use of BMP-2 and screw exchange in the treatment of scaphoid fracture non-union. *Hand Surg* 20:167–171
2. Agholme F, Isaksson H, Kuhstoss S et al (2011) The effects of Dickkopf-1 antibody on metaphyseal bone and implant fixation under different loading conditions. *Bone* 48:988–996

3. Ai-Aqi ZS, Alagl AS, Graves DT et al (2008) Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res* 87:107–118
4. Ali IH, Brazil DP (2014) Bone morphogenetic proteins and their antagonists: current and emerging clinical uses. *Br J Pharmacol* 171:3620–3632
5. Augat P, Margevicius K, Simon J et al (1998) Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap. *J Orthop Res* 16:475–481
6. Buchtala V (1950) [Present state of ultrasound therapy]. *Dia Med* 22:2944–2950
7. Burger EH, Klein-Nulen J (1999) Responses of bone cells to biomechanical forces in vitro. *Adv Dent Res* 13:93–98
8. Castillo AB, Triplett JW, Pavalko FM et al (2014) Estrogen receptor-beta regulates mechanical signaling in primary osteoblasts. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 306:E937–E944
9. Cheung WH, Chin WC, Qin L et al (2012) Low intensity pulsed ultrasound enhances fracture healing in both ovariectomy-induced osteoporotic and age-matched normal bones. *J Orthop Res* 30:129–136
10. Chung SL, Leung KS, Cheung WH (2014) Low-magnitude high-frequency vibration enhances gene expression related to callus formation, mineralization and remodeling during osteoporotic fracture healing in rats. *J Orthop Res* 32:1572–1579
11. Claes LE, Heigele CA (1999) Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *J Biomech* 32:255–266
12. Claes L, Willie B (2007) The enhancement of bone regeneration by ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol* 93:384–398
13. Claes L, Veesser A, Gockelmann M et al (2009) A novel model to study metaphyseal bone healing under defined biomechanical conditions. *Arch Orthop Trauma Surg* 129:923–928
14. Claes LE, Heigele CA, Neidlinger-Wilke C et al (1998) Effects of mechanical factors on the fracture healing process. *Clin Orthop Relat Res* 355:S132–S147
15. Duncan RL, Turner CH (1995) Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int* 57:344–358
16. Einhorn TA, Gerstenfeld LC (2015) Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol* 11:45–54
17. Fan L, Li J, Yu Z et al (2014) The hypoxia-inducible factor pathway, prolyl hydroxylase domain protein inhibitors, and their roles in bone repair and regeneration. *Biomed Res Int* 2014:239356
18. Farkash U, Bain O, Gam A et al (2015) Low-intensity pulsed ultrasound for treating delayed union scaphoid fractures: case series. *J Orthop Surg Res* 10:72
19. Frost HM (1987) Bone „mass“ and the „mechanostat“: a proposal. *Anat Rec* 219:1–9
20. Frost HM (1990) Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem. *Anat Rec* 226:403–413
21. Fujiwara S, Hamaya E, Sato M et al (2014) Systematic review of raloxifene in postmenopausal Japanese women with osteoporosis or low bone mass (osteopenia). *Clin Interv Aging* 9:1879–1893
22. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL et al (2003) Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 88:873–884

23. Gong Y, Slee RB, Fukai N et al (2001) LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107:513–523
24. Haapasalo H, Sievanen H, Kannus P et al (1996) Dimensions and estimated mechanical characteristics of the humerus after long-term tennis loading. *J Bone Miner Res* 11:864–872
25. Hauser J, Hauser M, Muhr G et al (2009) Ultrasound-induced modifications of cytoskeletal components in osteoblast-like SAOS-2 cells. *J Orthop Res* 27:286–294
26. Holguin N, Brodt MD, Sanchez ME et al (2014) Aging diminishes lamellar and woven bone formation induced by tibial compression in adult C57BL/6. *Bone* 65:83–91
27. Hsieh YF, Turner CH (2001) Effects of loading frequency on mechanically induced bone formation. *J Bone Miner Res* 16:918–924
28. Jagger CJ, Chow JW, Chambers TJ (1996) Estrogen suppresses activation but enhances formation phase of osteogenic response to mechanical stimulation in rat bone. *J Clin Invest* 98:2351–2357
29. Kaspar D, Neidlinger-Wilke C, Holbein O et al (2003) Mitogens are increased in the systemic circulation during bone callus healing. *J Orthop Res* 21:320–325
30. Katiyar A, Duncan RL, Sarkar K (2014) Ultrasound stimulation increases proliferation of MC3T3-E1 preosteoblast-like cells. *J Ther Ultrasound* 2:1
31. Kopf J, Paarmann P, Hiepen C et al (2014) BMP growth factor signaling in a biomechanical context. *Biofactors* 40:171–187
32. Le AX, Miclau T, Hu D et al (2001) Molecular aspects of healing in stabilized and non-stabilized fractures. *J Orthop Res* 19:78–84
33. Li CY, Jee WS, Chen JL et al (2003) Estrogen and „exercise“ have a synergistic effect in preventing bone loss in the lumbar vertebra and femoral neck of the ovariectomized rat. *Calcif Tissue Int* 72:42–49
34. Liedert A, Kaspar D, Blakytyny R et al (2006) Signal transduction pathways involved in mechanotransduction in bone cells. *Biochem Biophys Res Commun* 349:1–5
35. Liedert A, Mattausch L, Rontgen V et al (2011) Midkine-deficiency increases the anabolic response of cortical bone to mechanical loading. *Bone* 48:945–951
36. Liedert A, Rontgen V, Schinke T et al (2014) Osteoblast-specific *Krm2* overexpression and *Lrp5* deficiency have different effects on fracture healing in mice. *PLoS One* 9:e103250
37. Liedert A, Wagner L, Seefried L et al (2010) Estrogen receptor and Wnt signaling interact to regulate early gene expression in response to mechanical strain in osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 394:755–759
38. Lienau J, Schmidt-Bleek K, Peters A et al (2009) Differential regulation of blood vessel formation between standard and delayed bone healing. *J Orthop Res* 27:1133–1140
39. Lienau J, Schmidt-Bleek K, Peters A et al (2010) Insight into the molecular pathophysiology of delayed bone healing in a sheep model. *Tissue Eng Part A* 16:191–199
40. Liu Y, Wei X, Kuang Y et al (2014) Ultrasound treatment for accelerating fracture healing of the distal radius. A control study. *Acta Cir Bras* 29:765–770
41. Maintz G (1950) [Animal experiments in the study of the effect of ultrasonic waves on bone regeneration]. *Strahlentherapie* 82:631–638
42. McBride SH, Silva MJ (2012) Adaptive and injury response of bone to mechanical loading. *BoneKey Osteovision* 1
43. McClung MR, Grauer A (2014) Romosozumab in postmenopausal women with osteopenia. *N Engl J Med* 370:1664–1665
44. Mclean RR (2009) Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 7:134–139
45. Mehta M, Strube P, Peters A et al (2010) Influences of age and mechanical stability on volume, microstructure, and mineralization of the fracture callus during bone healing: is osteoclast activity the key to age-related impaired healing? *Bone* 47:219–228
46. Nakamura S, Tanaka S (2014) [Biological therapy for osteoporosis]. *Clin Calcium* 24:919–925
47. Neidlinger-Wilke C, Stalla I, Claes L et al (1995) Human osteoblasts from younger normal and osteoporotic donors show differences in proliferation and TGF beta-release in response to cyclic strain. *J Biomech* 28:1411–1418
48. Nordsletten L (2006) Recent developments in the use of bone morphogenetic protein in orthopaedic trauma surgery. *Curr Med Res Opin* 22(Suppl 1):S13–S17; S23
49. Norvell SM, Alvarez M, Bidwell JP et al (2004) Fluid shear stress induces beta-catenin signaling in osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 75:396–404
50. Ode A, Duda GN, Geissler S et al (2014) Interaction of age and mechanical stability on bone defect healing: an early transcriptional analysis of fracture hematoma in rat. *PLoS One* 9:e106462
51. Oikku A, Leskinen JJ, Lammi MJ et al (2010) Ultrasound-induced activation of Wnt signaling in human MG-63 osteoblastic cells. *Bone* 47:320–330
52. Padilla F, Puts R, Vico L et al (2014) Stimulation of bone repair with ultrasound: a review of the possible mechanic effects. *Ultrasonics* 54:1125–1145
53. Pauwels F (1960) Eine neue Theorie über den Einfluß mechanischer Reize auf die Differenzierung der Stützgewebe. *Z Anat Entwicklsgeschichte* 121:478–515
54. Perren SM, Rahn BA (1980) Biomechanics of fracture healing. *Can J Surg* 23:228–232
55. Rauner M, Sipsos W, Pietschmann P (2008) Age-dependent Wnt gene expression in bone and during the course of osteoblast differentiation. *Age (Dordr)* 30:273–282
56. Russell SJ, Kahn CR (2007) Endocrine regulation of ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:681–691
57. Salisbury Palomares KT, Gerstenfeld LC, Wigner NA et al (2010) Transcriptional profiling and biochemical analysis of mechanically induced cartilaginous tissues in a rat model. *Arthritis Rheum* 62:1108–1118
58. Sawakami K, Robling AG, Ai M et al (2006) The Wnt co-receptor LRP5 is essential for skeletal mechanotransduction but not for the anabolic bone response to parathyroid hormone treatment. *J Biol Chem* 281:23698–23711
59. Saxon LK, Turner CH (2005) Estrogen receptor beta: the antimelanostat? *Bone* 36:185–192
60. Spatz JM, Ellman R, Cloutier AM et al (2013) Sclerostin antibody inhibits skeletal deterioration due to reduced mechanical loading. *J Bone Miner Res* 28:865–874
61. Sterck JG, Klein-Nulend J, Lips P et al (1998) Response of normal and osteoporotic human bone cells to mechanical stress in vitro. *Am J Physiol* 274:E1113–E1120
62. Strube P, Sentuerk U, Riha T et al (2008) Influence of age and mechanical stability on bone defect healing: age reverses mechanical effects. *Bone* 42:758–764
63. Stuermer EK, Komrakova M, Sehmisch S et al (2014) Whole body vibration during fracture healing intensifies the effects of estradiol and raloxifene in estrogen-deficient rats. *Bone* 64:187–194
64. Temiyasathit S, Jacobs CR (2010) Osteocyte primary cilium and its role in bone mechanotransduction. *Ann N Y Acad Sci* 1192:422–428
65. Tu X, Rhee Y, Condon KW et al (2012) Sost downregulation and local Wnt signaling are required for the osteogenic response to mechanical loading. *Bone* 50:209–217
66. Turner RT (1999) Mechanical signaling in the development of postmenopausal osteoporosis. *Lupus* 8:388–392
67. Uzer G, Pongkitwittoon S, Ete Chan M et al (2013) Vibration induced osteogenic commitment of mesenchymal stem cells is enhanced by cytoskeletal remodeling but not fluid shear. *J Biomech* 46:2296–2302
68. Uzer G, Thompson WR, Sen B et al (2015) Cell mechanosensitivity to extremely low-magnitude signals is enabled by a LINCed Nucleus. *Stem Cells* 33:2063–2076
69. Von Stengel S, Kemmler W, Engelke K et al (2011) Effects of whole body vibration on bone mineral density and falls: results of the randomized controlled ELVIS study with postmenopausal women. *Osteoporos Int* 22:317–325
70. Watabe H, Furuhashi T, Tani-Ishii N et al (2011) Mechanotransduction activates alpha(5)beta(1) integrin and PI3K/Akt signaling pathways in mandibular osteoblasts. *Exp Cell Res* 317:2642–2649
71. Wehrle E, Liedert A, Heilmann A et al (2015) The impact of low-magnitude high-frequency vibration on fracture healing is profoundly influenced by the oestrogen status in mice. *Dis Model Mech* 8:93–104
72. Wehrle E, Wehner T, Heilmann A et al (2014) Distinct frequency dependent effects of whole-body vibration on non-fractured bone and fracture healing in mice. *J Orthop Res* 32:1006–1013
73. Weinbaum S, Cowin SC, Zeng Y (1994) A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *J Biomech* 27:339–360
74. Windahl SH, Saxon L, Borjesson AE et al (2013) Estrogen receptor-alpha is required for the osteogenic response to mechanical loading in a ligand-independent manner involving its activation function 1 but not 2. *J Bone Miner Res* 28:291–301
75. Wolff J (1892) *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. A. Hirschwald, Berlin
76. Xie L, Rubin C, Judex S (2008) Enhancement of the adolescent murine musculoskeletal system using low-level mechanical vibrations. *J Appl Physiol* (1985) 104:1056–1062
77. Yellowley C (2013) CXCL12/CXCR4 signaling and other recruitment and homing pathways in fracture repair. *Bonekey Rep* 2:300
78. Yu YY, Lieu S, Lu C et al (2010) Immunolocalization of BMPs, BMP antagonists, receptors, and effectors during fracture repair. *Bone* 46:841–851
79. Zaman G, Jessop HL, Muzylak M et al (2006) Osteocytes use estrogen receptor alpha to respond to strain but their ERalpha content is regulated by estrogen. *J Bone Miner Res* 21:1297–1306
80. Zura R, Della Rocca GJ, Mehta S et al (2015) Treatment of chronic (> 1 year) fracture nonunion: heal rate in a cohort of 767 patients treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS). *Injury* 46(10):2036–2041