

Basic Science Tips

Ent- und Wiederbelastung der Hinteren Gliedmaße Beeinflusst die Frakturheilung im Mausmodell

<https://www.ors.org/transactions/2023/8.pdf>

Patienten mit Knochen- und Muskelschwund (Osteosarkopenie) aufgrund längerer Inaktivität haben ein höheres Risiko für Stürze und nachfolgende Fragilitätsfrakturen. Weiterhin ist Osteosarkopenie und eingeschränkte Mobilität vor und während der Frakturheilung mit schlechteren klinischen Resultaten assoziiert. So konnte gezeigt werden, dass die Entlastung der Hintergliedmaßen ("Hindlimb Unloading", HLU) durch Aufhängen des Schwanzes die zelluläre Apoptose und Osteoklastogenese erhöht und die Vaskularität in unverletzten Röhrenknochen unterbricht - wichtige Prozesse, die bei der Knochenheilung eine Rolle spielen. Es liegen jedoch nur wenige bis gar keine Informationen darüber vor, wie sich die Entlastung und eine darauffolgende Wiederbeanspruchung auf diese Knochenheilungsprozesse auswirken können. Ziel dieser Studie war es daher, die Rehabilitationsstrategien nach einer Fraktur zu verbessern, indem untersucht wurde, wie sich die sofortige körperliche Wiederbelastung auf die Frakturheilung auswirkt. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass eine Entlastung der hinteren Gliedmaße die Kallusbildung verringert, indem sie die Angiogenese vermindert und die zelluläre Apoptose und Osteoklastogenese erhöht wird. Weiterhin wird dieser Effekt durch eine Wiederaufnahme der Belastung abgeschwächt.

Skelettreife, männliche und weibliche C57BL/6J-Mäuse (18 Wochen alt) wurden 3 Wochen lang einer HLU unterzogen. Anschließend wurde den Mäusen der rechte Oberschenkelknochen mittels offenem chirurgischen Zugangs osteotomiert. Die Mäuse wurden nach dem Zufallsprinzip entweder weiter mit HLU behandelt oder erhielten eine normale körperliche Remobilisierung mit voller Gewichtsbelastung (HLU + R). Als Kontrollen dienten Mäuse, die während des gesamten Versuchs normal im Käfig gehalten wurden. Die Mäuse wurden 4 oder 14 Tage nach der Fraktur getötet. Primäre Outcomes waren die Erfassung des frakturierten Oberschenkelknochens, die Knorpelbildung, die Osteoklastendichte, die zelluläre Apoptose und Durchblutung.

An Tag 4 gab es in keiner der Versuchsgruppen eine mineralisierte Kallusbildung. Am 14. Tag zeigte HLU im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikante Abnahme des absoluten Kallusvolumens und der Knochenbildung. Im Gegensatz dazu erhöhte HLU + R das Kallus-Knochenvolumen im Vergleich zu den HLU-Mäusen signifikant, wenn auch nicht auf das Kontrollniveau. Bei Tag 14 führte HLU im Vergleich zu den Mäusen, bei denen eine Wiederbelastung durchgeführt wurde, zu einer signifikanten Verringerung der Kallusquerschnittsfläche, der Knochenfläche des Gewebes und der Knorpelfläche. Auf zellulärer Ebene gab es an Tag 14 nach der Fraktur ein signifikant

verringertes Gefäßvolumen und einen Trend zu einer höheren Osteoklastendichte im Knochengewebe von HLU-Mäusen im Vergleich zu Kontroll- und HLU + R-Mäusen.

Aus den Ergebnissen der aktuellen Studie lassen sich mehrere Erkenntnisse ableiten: Erstens konnte durch körperliche Belastung unmittelbar nach der Fraktur eine Kallusbildung gesteigert werden, wenn auch nicht in dem Maße wie bei den Kontrollmäusen. Zweitens deuten die histologischen Ergebnisse darauf hin, dass diese verbesserte Knochenbildung aufgrund der Wiederbelastung zumindest teilweise auf eine erhöhte Chondrogenese, ein größeres Blutgefäßvolumen und eine geringere Kallusresorption zurückzuführen ist. Einschränkungen der Studie sind die fehlende Kontrolle über die physikalischen Belastungsparameter und die Verwendung von skelettreifen Mäusen im Vergleich zu gealterten Mäusen, die möglicherweise die klinische Osteosarkopenie-Kohorte besser hätten repräsentieren können. Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass ein gewisses Maß an frühzeitiger Beanspruchung nach längerer Inaktivität bei semistabilisierten diaphysären Frakturen sicher und wirksam ist und die durch eine vorangegangene längere Inaktivität bedingten Kallusveränderungen abschwächen kann.

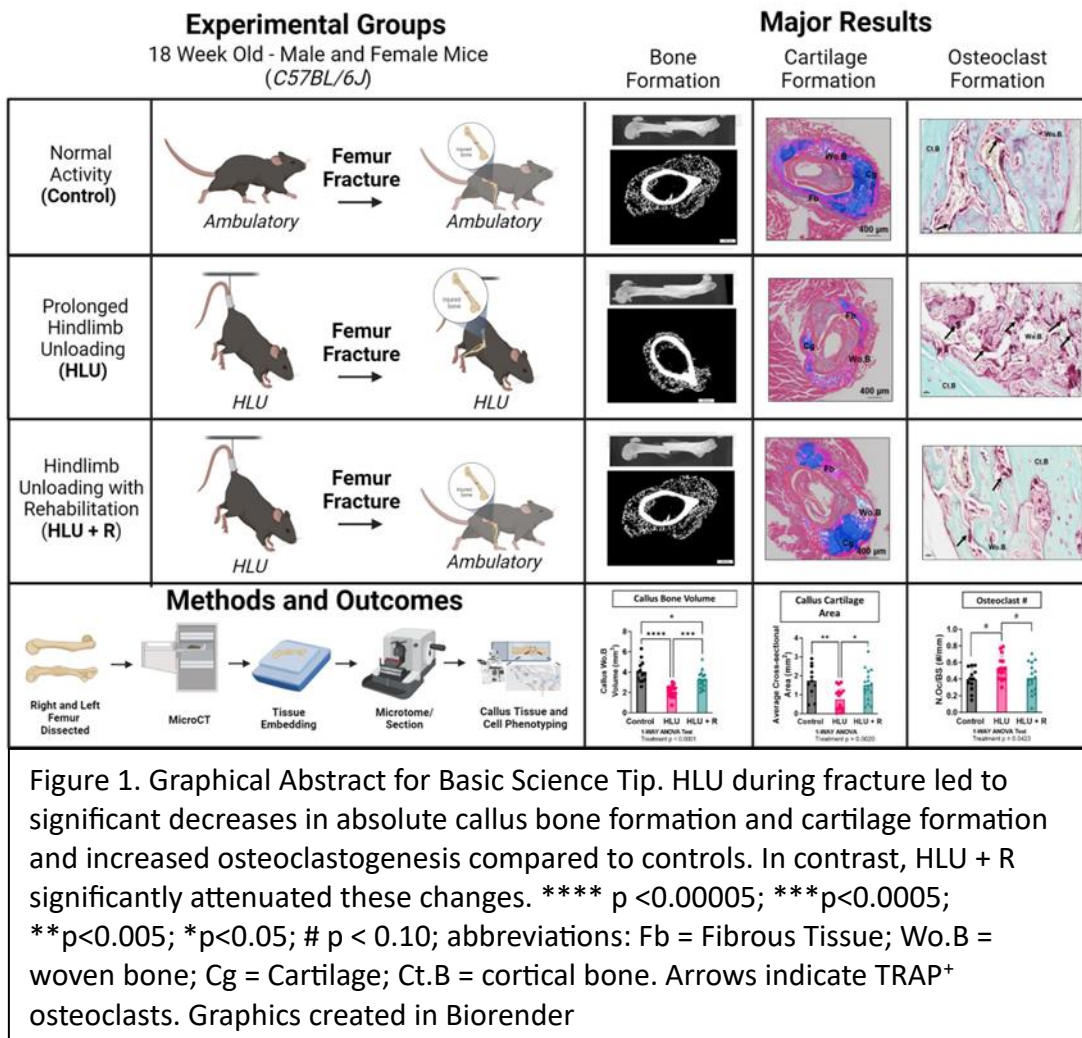


Abbildung 1. Grafische Zusammenfassung für den Basic Science Tip. HLU führte gegenüber den Kontrollen zu einer signifikanten Abnahme der absoluten Kallus- und Knorpelbildung sowie zu einer erhöhten Osteoklastogenese während einer Fraktur. Im Gegensatz dazu wurden diese Veränderungen durch HLU + R signifikant abgeschwächt. **** $p < 0,00005$; *** $p < 0,0005$; ** $p < 0,005$; * $p < 0,05$; # $p < 0,10$; Abkürzungen: Fb = fibröses Gewebe; Wo.B = gewebter Knochen; Cg = Knorpel; Ct.B = kortikaler Knochen. Pfeile zeigen TRAP+ Osteoklasten an. Erstellt mit Biorender

Thank you to Sonja Häckel, Nicole Dvorak, and Andreas Seitz for providing this translation.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Mia Huang at mh2467@cornell.edu.