

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

ESWL aus der Sicht des Osteologen

Tischer T, Hausdorf J, Maier M

Milz S, Zysk S

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2004; 11 (4), 29-35

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. G 2022031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

ESWL aus der Sicht des Osteologen

Th. Tischer¹, St. Milz², St. Zysk³, J. Hausdorf³, M. Maier³

In der Urologie hat die Zertrümmerung von schmerzhaften Nierensteinen mittels extrakorporaler Stoßwellen die nicht-invasive Therapie von Nierensteinen revolutioniert. Dieses erfolgversprechende Konzept wurde vor über 15 Jahren in der Orthopädie aufgegriffen. Dabei wurde versucht, die verzögerte Knochenbruchheilung durch Stimulation der Knochenenden mit Hilfe fokussierter extrakorporaler Stoßwellen zu beschleunigen. Im folgenden wurde dieses Verfahren erfolgreich zur Behandlung von Knochenbruchheilungsstörungen, der Tendinitis calcarea, der Epicondylitis radialis humeri und der Fasciitis plantaris eingesetzt. Dabei ist – anders als bei der Nierensteinzertrümmerung – nicht die Zerstörung von Hartgewebe für den Wirkmechanismus verantwortlich. Lange Zeit waren die Kenntnisse sowohl über die Wirkmechanismen extrakorporaler Stoßwellen am Knochen, als auch über mögliche unerwünschte Nebenwirkungen nur eingeschränkt verfügbar. In den letzten Jahren sind jedoch viele neue Studien publiziert worden. Die vorliegende Arbeit faßt den entsprechenden gegenwärtigen Kenntnisstand über die Wirkung extrakorporaler Stoßwellen auf den Knochen aus tier- und zellkulturexperimentellen Grundlagenuntersuchungen zusammen. Insbesondere in bezug auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der ESWT haben die bisher durchgeführten Untersuchungen wertvolle Hinweise ergeben. Darüber hinaus konnten in jüngster Zeit erste Ergebnisse bezüglich der molekularen Wirkweise extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat vorgelegt werden, die ein komplexes Bild der tatsächlichen Vorgänge erahnen lassen. Durch eine Intensivierung der tierexperimentellen Grundlagenforschung zur ESWT wird es möglich sein, in naher Zukunft eine breit abgesicherte, experimentell-wissenschaftliche Grundlage zum Einsatz extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat zu erarbeiten.

*In urology, the lithotripsy of painful renal stones using extracorporeal shock waves has revolutionized the non-invasive treatment of renal stones. This promising concept has been introduced in orthopedic surgery about 15 years ago. Assuming, that through shock waves the ends of long bones in delayed fracture healing could be mechanically stimulated and thereby promote healing, extracorporeal shock wave therapy was used for the treatment of pseudarthrosis. During the following years, shock waves were clinically used for the treatment of delayed fracture healing, tendinosis calcarea, epicondylitis radialis humeri and the plantar fasciitis. In contrast to renal stone lithotripsy, the destruction of hard tissue is not primarily responsible for the working mechanisms in these indications. Over a long time, both the working mechanisms as well as possible side effects on bone tissue, have been mostly unknown. However, over the last few years many new studies investigating the working mechanisms of shock waves have been published. This review represents the current knowledge coming from experimental animal and cell culture studies. It is shown, that these animal studies have resulted particularly in important findings concerning possible side effects of ESWT. Furthermore, very recent studies have provided valuable insights into the molecular actions of extracorporeal shock waves on the locomotor system. Further intensified experimental animal research will greatly improve the scientific basis of the clinical use of ESWT in the near future. **J Miner Stoffwechs 2004; 11 (4): 29–35.***

Als vor etwa zwanzig Jahren durch die Einführung der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) die Behandlung von Nierensteinen revolutioniert wurde [1], dachte zunächst niemand an den Einsatz extrakorporaler Stoßwellen zur Behandlung von Krankheiten des Stütz- und Bewegungsapparates. Dies änderte sich jedoch, nachdem bei tierexperimentellen Untersuchungen zur Evaluierung möglicher unerwünschter Nebenwirkungen der ESWT reproduzierbare Effekte am in der Stoßwellenstrecke liegenden Os ilium auffielen. Dabei handelte es sich insbesondere um eine primäre Osteozytenschädigung, die innerhalb von 72 Stunden in eine Osteoblastenstimulation überging [2].

Aufgrund dieser Beobachtungen begannen mehrere interdisziplinäre urologisch-unfallchirurgische bzw. urologisch-orthopädische Arbeitsgruppen, gezielt nach einer möglichen Stimulation der Knochenheilung mittels extrakorporaler Stoßwellen zu forschen. Im folgenden konnte bei einigen Tiermodellen eine Beschleunigung der Frakturheilung beschrieben werden [3–5]. Andere Autoren fanden jedoch eine stoßwelleninduzierte Verzögerung der Osteoneogenese [6–8]. Diese unbefriedigende experimentelle Datenlage verhinderte jedoch nicht die Einführung der extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESWT) in die klinische Behandlung von Frakturen mit verzögerter Heilung oder Pseudarthrosenbildung [9–11]. Vielmehr wurde die ESWT auch zur Behandlung chronischer, therapieresistenter Tendopathien der Ferse, des Ellenbogens und der Schulter sowie neuerdings der aseptischen Hüftkopf-

nekrose eingesetzt (vgl. [12]), ohne daß im einzelnen der entsprechende Wirkmechanismus der ESWT im Grundlagenexperiment aufgeklärt werden konnte.

Dieser Umstand wirft die Frage nach der Notwendigkeit und dem Nutzen experimenteller Grundlagenforschung zur Wirkung extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat auf. Im folgenden Text wird der Versuch unternommen, die herausragende Bedeutung experimenteller Grundlagenforschung zur ESWT aufzuzeigen. Nach einer kurzen Darstellung der wichtigsten physikalischen Grundlagen und einer anschließenden Reflexion des gegenwärtigen klinischen Einsatzes der ESWT am Knochen werden die bisher am Zellkultur- und Tiermodell durchgeführten Grundlagenexperimente zur Wirkung der ESWT auf den Knochen beschrieben. Abschließend erfolgt ein kurzer Ausblick auf die zukünftigen Möglichkeiten experimenteller Grundlagenforschung zum Einsatz extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat.

Physikalische Grundlagen

Stoßwellen sind definiert als einzelne akustische (mechanische) Druckpulse von wenigen Mikrosekunden Dauer, die sich in Medien wie Gas, Flüssigkeit oder Festkörpern wellenförmig ausbreiten [13]. Dabei bewirken sie eine lokale und temporäre Änderung der Dichte des durchlaufenden Mediums. Durch Bündelung und Fokussierung mehrerer Stoßwellen wird schließlich eine Wirkung im Zielgebiet erreicht. Physikalisch sind Stoßwellen durch viele verschiedene Parameter charakterisiert. Eine Stoßwelle besteht aus zwei Phasen, einer Druck- und einer Zugphase, welche beide über unterschiedliche Wirkmechanismen zu der biologischen Wirkung beitragen. Über die genauen physikalischen Grundlagen der Stoßwellen gibt es bereits einige hervorragende Review-Arbeiten, die dem interessierten Leser empfohlen werden [14–16].

Aus der ¹Abteilung und Poliklinik für Sportorthopädie, Technische Universität München; ²Anatomische Anstalt München; ³Orthopädische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Markus Maier, Orthopädische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, D-81377 München, E-mail: markus.maier@ort.med.uni-muenchen.de

Gerade in den ersten Jahren der Anwendung hat die mangelnde Vertrautheit mit Begriffen wie Energieflußdichte, akustische Felder, unterschiedliche Fokuszonen, verschiedene Generatoren zur Stoßwellenerzeugung und anderen zur Verwirrung und teilweise zu scheinbar widersprüchlichen Ergebnissen beigetragen. Im folgenden sollen drei für die Applikation von Stoßwellen besonders wichtige Parameter kurz erläutert werden. Als wichtigster Parameter zur Charakterisierung der Wirkung von Stoßwellen wird heutzutage die sog. Energieflußdichte (EFD; [mJ/mm²]), welche mit speziellen Laserhydrophonen relativ genau gemessen werden kann, verwendet. Früher wurde stattdessen der maximal erreichte Druck in der Fokuszone (in MPa) oder die Erzeugungsspannung des Generators (in kV) benutzt. Diese Einheiten sollten nicht mehr verwendet werden, da gezeigt wurde, daß sich die Werte zwischen verschiedenen Geräten deutlich unterscheiden und nicht mit der biologischen Wirkung korrelieren [14]. Weiterhin wichtig ist die Anzahl der Impulse, die bei einer einzelnen Behandlung appliziert wird, obwohl es gerade hierüber noch relativ wenige Studien in der Literatur gibt. Auch die Größe des Fokus der Stoßwellen, welcher ebenso von vielen Parametern abhängig ist (Abbildung 1) und zum Beispiel mit Zunahme der EFD größer wird, ist für die biologische Wirkung von Bedeutung [17, 18].

Klinischer Einsatz der ESWT am Stütz- und Bewegungsapparat

Der aktuelle Stand des klinischen Einsatzes der ESWT bei der Tendinitis calcarea der Schulter, der Epicondylitis humeri radialis, der Plantaren Fasciitis, der aseptischen Pseudarthrose und verzögerten Knochenbruchheilung wird an

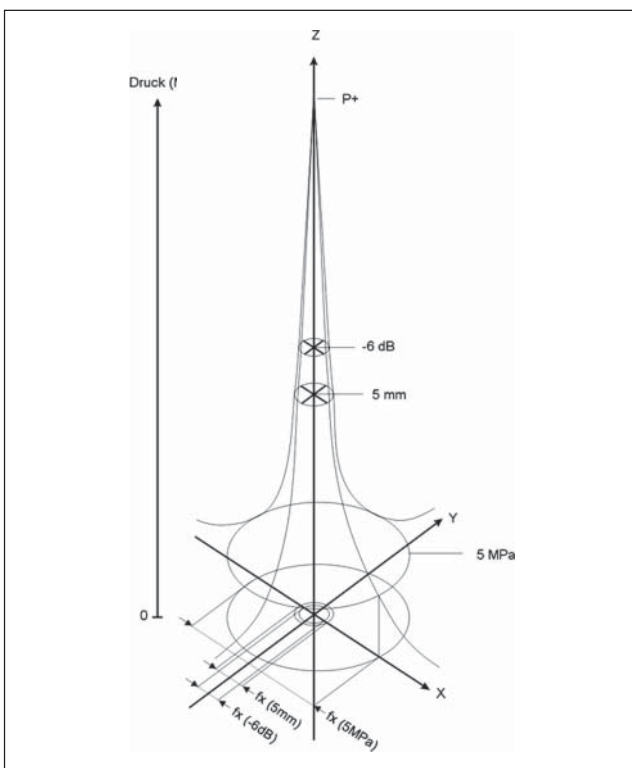


Abbildung 1: Darstellung der räumlichen Anordnung (f_x , f_y) des Fokusgebietes der Stoßwellen bei hohen Energieflußdichten. Eingezeichnet sind verschiedene Fokusdefinitionen (-6 dB Fokus, 5 mm Fokus, 5 MPa Fokus; Erklärung siehe z. B. [14]). Hieraus wird ersichtlich, daß diejenige Region, in der der Druck der Stoßwellen über 50 % des maximalen Druckes liegt, relativ klein ist (ca. 5 mm), die Zone mit Drücken über 5 MPa jedoch relativ dazu groß ist.

anderer Stelle in diesem Heft ausführlich gewürdigt. Als relativ neue, noch experimentelle Indikation gilt hierbei die aseptische Hüftkopfnekrose [19]. Dabei soll es zu einer vermehrten Angiogenese kommen und durch Mikrofrakturierung die umgebende Sklerosezone aufgebrochen werden.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß der gegenwärtige klinische Einsatz der ESWT am Stütz- und Bewegungsapparat auf einem breiten wissenschaftlichen Fundament basiert. Eine Vielzahl von klinischen Studien hat eindeutig die Relevanz dieser Therapieform als Alternative zu anderen, konservativen Therapieverfahren bei den beschriebenen Krankheitsbildern aufgezeigt. Dabei ist von besonderer Bedeutung, daß bezüglich des Einsatzes der ESWT umfangreichere wissenschaftliche Daten vorzuliegen scheinen als für viele andere konservative Therapieverfahren. Gleichwohl darf die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dieser Therapieform keinesfalls als abgeschlossen angesehen werden, und zwar weder in bezug auf klinische Studien, noch auf die experimentelle Grundlagenforschung:

- Nach wie vor sind die *molekularen Wirkmechanismen* der ESWT auf den Stütz- und Bewegungsapparat nicht vollständig geklärt. Positive Effekte bei so unterschiedlichen Krankheitsbildern wie der Tendinitis calcarea der Schulter (Kalkdepots), der Epicondylitis humeri radialis bzw. der Plantaren Fasciitis (Insertionstendopathien), der aseptischen Pseudarthrose (Frakturheilungsstörungen) und der aseptischen Hüftkopfnekrose (gesteigerte intraossäre Thrombogenese) bestätigen die bereits früher formulierte Vermutung, daß es nicht nur einen, sondern eine ganze Reihe von unterschiedlichen Wirkmechanismen geben muß [20].
- Umgekehrt impliziert die Hypothese einer Vielzahl von Wirkmechanismen direkt die Möglichkeit *unerwünschter Nebenwirkungen* bei der Applikation extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat. So könnte z. B. die Induktion einer Knochenneubildung durch ESWT (d. h. das Therapieziel bei der Behandlung von aseptischen Pseudarthrosen) als unerwünschte Nebenwirkung auftreten, wenn extrakorporale Stoßwellen zur Behandlung der Epicondylitis humeri radialis oder der Plantaren Fasciitis eingesetzt werden und die umliegenden – gesunden – Knochen ebenfalls im Stoßwellenfokus liegen. Umgekehrt könnten Stoßwellen-induzierte Schäden an Sehnen und Muskelgewebe auftreten, wenn extrakorporale Stoßwellen zur Behandlung der aseptischen Pseudarthrose oder der aseptischen Hüftkopfnekrose eingesetzt werden und die umliegenden – gesunden – Sehnen ebenfalls im Stoßwellenfokus liegen. Dies gilt insbesondere für die Behandlung von aseptischen Pseudarthrosen, bei denen kürzlich die Verwendung „ultrahoher“ Energieflußdichten empfohlen wurde (bis zu 4 mJ/mm²) [21]. Für derart hohe Energieflußdichten wurden in verschiedenen Tiermodellen jedoch bereits mehrfach erhebliche Beeinträchtigungen der Integrität von Sehnen im Stoßwellenfokus beschrieben [22–24].
- Darüber hinaus konnte bisher bei keinem der genannten Krankheitsbilder ein 100%iger Therapieerfolg durch ESWT (d. h. positive Ergebnisse bei allen behandelten Patienten) erzielt werden. Dies deutet darauf hin, daß bei den genannten Krankheitsbildern noch unbekannte *interindividuelle Unterschiede bezüglich der Interaktion*

der ESWT mit dem jeweiligen pathologischen Befund existieren könnten. Für die Behandlung von aseptischen Pseudarthrosen konnten bislang noch keine Prädiktoren gefunden werden.

- Schließlich weisen die bisher publizierten klinischen Studien eine hohe *Heterogenität bei der Anwendung der ESWT* in bezug auf die Anzahl und die Energieflußdichte der applizierten Impulse sowie die Häufigkeit der Therapiewiederholungen auf. In den allermeisten Studien wurde keine Begründung für die Wahl der verwendeten Therapieschemata angegeben, und bei den meisten Studien wurde das Therapieschema nicht variiert. Dies steht im Gegensatz zu einer aus vielen Grundlagenuntersuchungen bekannten Abhängigkeit der Wirkung extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat von der verwendeten Anzahl und Energieflußdichte der applizierten Impulse [22, 25, 26].

Es ist davon auszugehen, daß die Klärung der genannten Fragestellungen wesentlich dazu beitragen wird, die ESWT als wissenschaftlich fundierte Therapieform bei den genannten Krankheitsbildern dauerhaft zu etablieren, und zwar nicht nur als Methode der letzten Wahl nach Ausschöpfen aller anderen konservativen Therapiemaßnahmen, sondern zunehmend als frühe Therapie, eventuell sogar als Therapie der ersten Wahl. Ein rascher Behandlungserfolg durch ESWT, gestützt auf gezielte prädiktive Diagnostik und ein abgesichertes wissenschaftliches Fundament, wäre auch unter sozialmedizinischen und ökonomischen Aspekten sehr zu begrüßen.

Im folgenden Text soll nun aufgezeigt werden, daß bereits eine ganze Reihe von Befunden vorliegt, die den Weg zu diesem Ziel ebnen helfen werden. Basierend auf diesen ermutigenden Ergebnissen erscheint eine koordinierte Intensivierung der experimentellen Grundlagenforschung zur Applikation extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat außerordentlich vielversprechend.

Zellkultur- und Tiermodelle zum Einsatz der ESWT am Stütz- und Bewegungsapparat

Es erscheint weder möglich noch sinnvoll, hier alle bisher publizierten zell- und tierexperimentellen Studien zum Einsatz der ESWT am Knochenapparat vorzustellen und zu werten. Vielmehr sollen einige generelle Aspekte beleuchtet und ausgewählte Arbeiten vorgestellt werden. Für eine Übersicht, insbesondere über frühe tierexperimentelle Untersuchungen, sei auf die Arbeiten von Maier und Rompe verwiesen [12, 20].

In Tabelle 1 wurde das Ergebnis einer PubMed-Recherche (<http://www.pubmed.com>) am 15. Juni 2004 in bezug auf tierexperimentelle Studien zum Einsatz der ESWT am Knochen zusammengefaßt. Es fällt eine erhebliche Heterogenität bei den verwendeten Tiermodellen auf, wobei Hunde und Kaninchen die bevorzugten Modelle sind. Dies ist am ehesten auf die vergleichsweise einfache Handhabung von Hunden und Kaninchen bei der Applikation extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat – bei gleichzeitig vergleichsweise moderaten Kosten insbesondere für die Haltung der Tiere vor und nach der ESWT – zurückzuführen.

In Tabelle 2 wurden die Grundlagenstudien aufgelistet, wobei Übersichtsarbeiten nicht berücksichtigt wurden.

Der Unterschied zwischen der Gesamtzahl von Publikationen in Tabelle 1 und Tabelle 2 ist auf Arbeiten zurückzuführen, die bei der Suche nach Schlüsselwörtern doppelt gefunden wurden (z. B. sowohl bei „canine“ als auch bei „dog“). Das Ergebnis der Literaturrecherche läßt sich wie folgt zusammenfassen:

Applikation extrakorporaler Stoßwellen an pathologisch verändertem Gewebe

Aseptische Hüftkopfnekrose

Hierzu liegen bisher keine tierexperimentellen Untersuchungen vor.

Aseptische Pseudarthrose

Zur aseptischen Pseudarthrose liegt bisher nur eine experimentelle Grundlagenarbeit vor [4]. Ausgangsbasis dieser Studie waren frühere Berichte über eine beschleunigte Frakturheilung nach Applikation extrakorporaler Stoßwellen [2, 3], wobei in anderen Arbeiten eher eine Verzögerung der Knochenheilung gefunden wurde [6, 7]. In der genannten Arbeit zur Pseudarthrose [4] wurde bei Hunden eine distale Radiusosteotomie durchgeführt, bei der der Frakturspalt über 12 Wochen lang weit blieb und sich in diesem Zeitraum kein Kallus bildete. Nach 12 Wochen erfolgte dann bei der Hälfte der Hunde (n = 5) eine Stoßwellenbehandlung (4 x 1000 Impulse mit EFD = 0,54 mJ/mm², Intervall zwischen den Behandlungen nicht angegeben). Nach weiteren 12 Wochen wurde bei allen ESWT-behandelten Hunden eine knöcherne Überbrückung des Frakturspalts gefunden, jedoch nur bei einem der fünf unbehandelten Kontrolltiere. Die knöchernen Überbrückungen wurden histologisch bestätigt. Einschränkend sei darauf verwiesen, daß die Autoren keine funktionellen Untersuchungen durchführten, die Aufschluß über die biomechanische Belastbarkeit der knöchernen Überbrückung hätten geben können. Darüber hinaus ist aus der Beschreibung der Experimente nicht ersichtlich, ob und wie die operierten Vorderläufe der Hunde vor und nach ESWT-Behandlung immobilisiert wurden.

Frakturheilung

Zur Frakturheilung liegen bislang die meisten Grundlagenuntersuchungen vor (siehe Tabelle 2). In jüngeren Arbeiten wurde der Einfluß extrakorporaler Stoßwellen auf die Ausheilung von Knochendefekten untersucht, wobei die ESWT-Behandlung bereits früh nach Induktion des Kno-

Tabelle 1: Ergebnis einer PubMed-Recherche am 15. Juni 2004 in bezug auf tierexperimentelle Studien zum Einsatz der ESWT am Knochen, sortiert nach Schlüsselwörtern. Mit „shockwave“ als erstem Schlüsselwort wurden erheblich weniger Literaturzitate gefunden (insgesamt n = 741), die bis auf eine Studie am Kaninchen keinen Bezug zum Stütz- und Bewegungsapparat aufwiesen.

Erstes Schlüsselwort	Zweites Schlüsselwort	Drittes Schlüsselwort	1+2	1+2+3
shock wave			4213	
shock wave	bone		119	
shock wave	animal model	bone	21	3
shock wave	rodent	bone	158	10
shock wave	rat	bone	101	9
shock wave	mouse	bone	47	0
shock wave	canine	bone	39	5
shock wave	dog	bone	110	10
shock wave	rabbit	bone	91	17
shock wave	pig	bone	79	3
shock wave	swine	bone	74	3
shock wave	cow	bone	19	1
shock wave	monkey	bone	11	0

chendefekts durchgeführt wurde [3, 5–7, 26–31]. Die Ergebnisse vieler dieser Studien haben jedoch nur bedingte Signifikanz für die klinische Anwendung der ESWT, da Osteotomien oder segmentale Knochendefekte ohne Ruhigstellung der entsprechenden Extremität bei der Behandlung von Patienten nicht zum Tragen kommen bzw. die gegenwärtig verwendeten Energieflußdichten bei der Behandlung der aseptischen Pseudarthrose (siehe oben) erheblich höher sind als hier im Tiermodell verwendet.

Insbesondere die Arbeitsgruppe um Wang et al. hat erste molekularbiologische Grundlagen über die Wirkweise der ESWT bei der Frakturheilung erforscht. Durch die Anwendung von ESWT auf einen Knochendefekt im Femur der Ratte konnte eine vermehrte Expression von „bone morphogenetic proteins“ (BMP 1, 2 und 4) nachgewiesen werden [31]. In weiteren Versuchen konnte gezeigt werden, daß die BMP- und TGF- β 1-vermittelte Wirkung wahrscheinlich über eine Gi-Protein vermittelte osteoblastäre Kaskade zustande kommt [27]. Jüngst konnte gezeigt werden, daß in einer frühen Stufe dabei durch die ESWT verschiedene „mitogen-activated protein-kinases“ (MAPK) aktiviert werden. Die „extracellular signal-regulated kinase“ (ERK) und die „p38 Kinase“ spielen eine wichtige Rolle bei Wachstum und Differenzierung von Osteoblasten, welche dann eine ESWT-induzierte Knochenbildung in Gang setzen [28]. Nachdem in vielen Arbeiten histo- und radiologisch eine Knochenneubildung gezeigt werden konnte, wurde von der Arbeitsgruppe um Wang et al. auch eine vermehrte Knochenmasse (Mineralgehalt) und biomechanische Knochenstabilität im Frakturmodell der Ratte

Tabelle 2: Ergebnis einer PubMed-Recherche am 15. Juni 2004 in bezug auf tierexperimentelle Studien zum Einsatz der ESWT am Stütz- und Bewegungsapparat (S&B), sortiert nach Zielregionen der ESWT. Bei den mit * markierten Tiermodellen handelt es sich um Untersuchungen in vitro.

Erstautor, Zitat	Jahr	Tiermodell	Zielregion der ESWT
Yeaman [43]	1989	Ratte	Epiphyse
Van Arsdalen [42]	1991	Kaninchen	Epiphyse
Haupt [3]	1992	Ratte	Frakturmodell Humerus
Kaulesar Sukul [53]	1993	Kaninchen*	Intakter Femur, intakte Tibia
Forriol [7]	1994	Schaf	Frakturmodell Tibia
Johannes [4]	1994	Hund	Pseudarthrose im Radius
Augat [6]	1995	Schaf	Frakturmodell Tibia
Delius [37]	1995	Kaninchen	Intakter Femur
McCormack [8]	1996	Kaninchen	Osteotomie des Radius
Uslu [30]	1999	Kaninchen	Knochendefekt im Radius
Ikeda [21]	1999	Hund	Intakter Femur
Kusnierczak [32]	2000	Zellkultur	Humane Osteoblasten
Wang [5]	2001	Hund	Fraktur der Tibia
Wang [36]	2001	Zellkultur	Humane Knochenmarkzellen
Wang [54]	2002	Ratte	Knochenmarkzellen
Wang [35]	2002	Ratte	Knochenmarkzellen
Maier [22]	2002	Kaninchen	Intakter Femur
Tischer [40]	2002	Kaninchen	Intakter Femur
Maier [38]	2003	Kaninchen	Intakter Femur
Wang [31]	2003	Ratte	Segmentaler Knochendefekt
Wang [55]	2003	Kaninchen	Übergang Knochen-Sehne
Maier [39]	2003	Kaninchen	Intakter Femur
Martini [34]	2003	Zellkultur	Humane Osteoblasten-ähnliche Zellen
Martini [33]	2003	Zellkultur	Humane Osteoblasten
Narasaki [56]	2003	Kaninchen	Tibia Knochenverlängerung
Chen [27]	2003	Ratte	Segmentaler Knochendefekt femoral
Wang [57]	2004	Zellkultur	Humane Osteoblasten
Da Costa Gomez [58]	2004	Pferd *	Kortikaler Knochen
Wang [26]	2004	Ratte	Femurfraktur
Pauwels [59]	2004	Pferd *	Kortikaler Knochen
Chen [29]	2004	Ratte	Segmentaler Knochendefekt
Chen [28]	2004	Ratte	Segmentaler Knochendefekt

nach ESWT gezeigt [26]. Jüngst wurde die Rolle von TGF- β 1 bei der Knochenneubildung bestätigt sowie eine vermehrte Produktion von „vascular endothelial growth factor“ (VEGF-A) im behandelten Bereich gezeigt, wodurch es zu einer vermehrten Angiogenese kommt [29].

Insgesamt sind dadurch erstmals molekulare Kaskaden bis zu ihrem Ursprung aufgezeigt worden, die durch ESWT aktiviert werden und so eine Knochenneubildung in Gang setzen können.

Applikation extrakorporaler Stoßwellen im Zellkulturmodell

Auch wenn Untersuchungen aus Zellkulturversuchen sehr weit von der komplexen physiologischen Situation entfernt sind, konnte gezeigt werden, daß es einerseits bei Verwendung hoher EFD zu einer Zeldestruktion, andererseits bei niedrigeren EFD zu einer osteoblastären Stimulation (Anstieg der alkalischen Phosphatase, vermehrte Osteocalcinproduktion) kommt [32–34]. In Zellkulturversuchen wurde nach ESWT eine meßbar erhöhte Produktion von TGF- β 1 gezeigt [35]. Bei der Behandlung von Knochenmarkszellen mit ESWT kann es ferner an den Zellmembranen zu einer Hyperpolarisation kommen, die zu einer Aktivierung der Ras-Kaskade führt, welche wiederum den osteogenen Transkriptionsfaktor Cbfa-1 aktiviert, was dann zu einer osteoblastären Differenzierung der Zellen führt [36]. Dadurch gelang es erstmals, den Einfluß biophysischer Parameter (Stoßwelle) auf die biochemische Kaskade (osteoblastäre Differenzierung) zu zeigen.

Applikation extrakorporaler Stoßwellen am intakten Knochen

Der weitaus größte Teil der bisher publizierten tierexperimentellen Grundlagenarbeiten zum Einsatz der ESWT am Stütz- und Bewegungsapparat betrifft die Applikation extrakorporaler Stoßwellen an verschiedenen intakten Geweben wie Knochen [21, 22, 37–40], Sehnen [24, 25], Nerven [41] usw.

Untersuchungen am intakten Knochen haben gezeigt, daß es nach Applikation zu einer deutlichen Knochenneubildung, vor allem in der Fokuszone, kommt (siehe Abbildung 2) [37, 40]. Hierbei wurde das Entstehen von Mikrofrakturen [21], eine Zunahme der regionalen Knochendurchblutung [22] sowie die Ausschüttung der Neurotransmitter Prostaglandin E2 und Substanz P [38] dargestellt. Gerade für Letzteren wurde gezeigt, daß zentral komplexe prä-

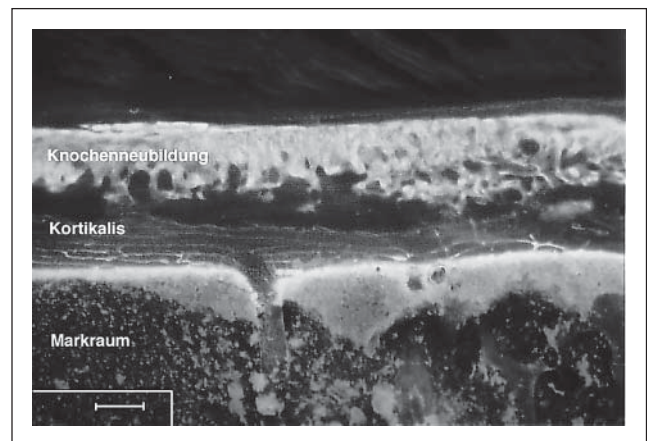


Abbildung 2: Zeigt exemplarisch eine Tetrazyklin-markierte ESWT-induzierte Knochenneubildung 10 Tage nach Applikation von 1500 Stoßwellenimpulsen einer EFD von 1,2 mJ/mm². Deutlich sind die appositionellen, periostalen Knochenanbauten zu erkennen (Balken 200 µm).

und postsynaptische Effekte vermittelt werden und peripher eine neurogene Entzündung induziert werden kann und verschiedene Zellen (u. a. Osteoblasten) zur Proliferation angeregt werden [20, 38]. Im Sinne der Hyperstimulationstheorie (von Melzack) kann es dann nach anfänglicher Hyperalgesie zu einer lang anhaltenden Analgesie kommen [20].

Im Tiermodell ist die ESWL-induzierte Knochenneubildung hierbei bei sehr hohen Energieflußdichten nicht nur auf die Fokuszone beschränkt, sondern kann sich über weite Strecken ausbreiten [40], was bei der klinischen Anwendung zu berücksichtigen ist.

Um Auswirkungen auf wachsendes Gewebe zu untersuchen, wurden unreife Nieren und Femurknochen des Kaninchens mit Stoßwellen behandelt. Bei der Auswertung 6 Monate später zeigten sich weder an den Nieren noch an den Knochen histologisch oder radiologisch Zeichen einer Wachstumsbeeinträchtigung [42]. Im Gegensatz dazu stellte die Arbeitsgruppe um Yeaman eine deutliche Störung an der Wachstumsfuge bei Ratten nach hochenergetischer ESWT fest [43]. Derzeit ist deshalb – bis zur weiteren Klärung – von einer ESWT am kindlichen Skelett abzusehen.

Bei derartigen Untersuchungen gilt es jedoch generell zu bedenken, daß die Stoßwellen hier auf intaktes Gewebe treffen und nicht – wie bei der klinischen Anwendung der ESWT – auf pathologisch verändertes Gewebe. Dennoch können diese Studien einen ganz erheblichen Stellenwert für die klinische Praxis haben, und zwar entweder bei der Erforschung möglicher unerwünschter Nebenwirkungen an – im Stoßwellenfokus gelegenen – intaktem Gewebe oder bei der Suche nach den molekularen Wirkmechanismen extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat. Dies sei anhand der folgenden Beispiele näher erläutert:

- Wiederholt konnte gezeigt werden, daß extrakorporale Stoßwellen mit Energieflußdichten, wie sie im klinischen Einsatz bei der Behandlung der aseptischen Pseudarthrose eingesetzt werden (vgl. oben), erhebliche morphologische Schäden an intakten Sehnen hervorrufen können [24, 25]. Dies gilt es unbedingt zu berücksichtigen, wenn bei der Behandlung von aseptischen Pseudarthrosen die kürzlich empfohlene Verwendung ultrahoher Energieflußdichten (bis zu 4 mJ/mm², [21]) in Erwägung gezogen wird. Darüber hinaus gilt es zu bedenken, daß Stoßwellen mit Energieflußdichten, die noch keine Veränderung der Morphologie eines Gewebes hervorrufen, bereits Einschränkungen der biomechanischen Belastbarkeit eben dieses Gewebes verursachen können. Dies konnte kürzlich am Modell der verkalkten Sehne des Musculus gastrocnemius medialis des Truthahns gezeigt werden [23].
- Bei der Suche nach den molekularen Wirkmechanismen der schmerzlindernden Wirkung extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat rücken Nerven bzw. Nervengewebe immer mehr in den Vordergrund. Dies basiert zum einen auf dem Nachweis von Stoßwellen-induzierten Aktionspotentialen am Nervus ischiadicus des Froschs in vitro [44], zum anderen auf der Hypothese, daß der analgetische Effekt extrakorporaler Stoßwellen durch sogenannte „Hyperstimulationsanalgesie“ oder „Gegenirritation“ hervorgerufen werden könnte [38, 45].

- Das Modell des intakten Knochens eignet sich auch hervorragend, um wichtige Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Energieflußdichte der Stoßwellen und der biologischen Wirkung der Stoßwellen aufzustellen. Dies wäre für die klinische Anwendung von größter Bedeutung.

Schlußfolgerung und Ausblick

Die bisher durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen zur Wirkung extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat haben wertvolle Hinweise zur Optimierung des klinischen Einsatzes der ESWT ergeben, insbesondere in bezug auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen. Darüber hinaus sind erste Ergebnisse bezüglich der molekularen Wirkweise extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat verfügbar, die ein komplexes Bild der tatsächlichen Vorgänge erahnen lassen. Durch eine koordinierte Intensivierung der tierexperimentellen Grundlagenforschung zur ESWT erscheint es möglich, in naher Zukunft eine breit abgesicherte, experimentell-wissenschaftliche Grundlage zum Einsatz extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat zu erarbeiten:

- Es ist davon auszugehen, daß die wertvollsten Hinweise zur Optimierung des klinischen Einsatzes der ESWT von tierexperimentellen Untersuchungen kommen werden, die an etablierten Modellen klinischer Krankheitsbilder durchgeführt werden. Dabei wird die zwischenzeitlich erfolgte Verfügbarkeit adäquater Tiermodelle für die aseptische Pseudarthrose [46], die Epicondylitis humeri radialis [47], die degenerative Schädigung der Rotatorenmanschette (wenn auch ohne Verkalkungen) [48] und die aseptische Hüftkopfnekrose [49] als wesentliche Grundlage dienen.
- Die Kombination dieser Tiermodelle mit anderen kontrolliert-experimentellen Bedingungen, wie der Verabreichung von Nikotin [50] oder nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen [51], wird es ermöglichen, weitere wichtige klinische Fragestellungen wie den Einfluß von Rauchen und antiinflammatorischer bzw. analgetischer Medikation auf das Therapieergebnis bei der Behandlung, insbesondere der aseptischen Pseudarthrose, mittels ESWT klären zu helfen.
- Schließlich werden transgene bzw. „knock-out“-Tiere bei der Aufklärung der molekularen Wirkweise extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat eine zentrale Rolle spielen. So kann z. B. der Einfluß endogener Opiode auf die analgetische Wirkung extrakorporaler Stoßwellen an sogenannten „mu-opioid receptor knock-out“-Mäusen [52] untersucht werden, die keinen mu-Opioid-Rezeptor aufweisen. Zur gezielten Untersuchung des Einflusses von Substanz P auf die ESWT-induzierte Analgesie bzw. Knochenneubildung stehen die „PPT-A knock-out“-Maus (Prä-Protachykinin A) bzw. die „NK1-receptor knock-out“-Maus (Neurokinin 1) zur Verfügung, bei denen entweder das Substanz P- (PPT-A knock-out) oder das den Rezeptor für Substanz P- (NK1-receptor knock-out) codierende Gen fehlt.

Fazit für die Praxis

Der gegenwärtige klinische Einsatz der ESWT am Stütz- und Bewegungsapparat basiert auf einem breiten wissenschaftlichen Fundament. Eine Vielzahl von klinischen Studien hat eindeutig die Relevanz dieser Therapieform als Alternative zu anderen, konservativen Therapieverfahren bei den beschriebenen Krankheitsbildern aufgezeigt. Dabei ist von besonderer Bedeutung, daß bezüglich des Einsatzes der ESWT umfangreichere wissenschaftliche Daten vorzuliegen scheinen als für viele andere konservative Therapieverfahren. Die jüngsten experimentellen Grundlagenarbeiten haben plausible Hinweise auf die molekularen Wirkweisen extrakorporaler Stoßwellen am Stütz- und Bewegungsapparat ergeben. Langfristig erscheint es möglich, die ESWT als wissenschaftlich fundierte Therapieform bei Krankheitsbildern wie der Tendinitis calcarea der Schulter, der Epicondylitis humeri radialis, der Plantaren Fasciitis, der aseptischen Pseudarthrose und der aseptischen Hüftkopfnekrose dauerhaft zu etablieren, und zwar nicht nur als Methode der letzten Wahl nach Ausschöpfen aller anderen konservativen Therapiemaßnahmen, sondern zunehmend als frühe Therapie, eventuell sogar als Therapie der ersten Wahl. In zukünftigen Studien sollten dabei vor allem die geeigneten Behandlungsparameter (EFD, Impulszahl) für die Applikation am Patienten gewonnen und standardisiert werden. Dabei wäre insbesondere ein rascher Behandlungserfolg durch ESWT, gestützt auf gezielte prädiagnostische Diagnostik und ein abgesichertes wissenschaftliches Fundament, auch unter sozialmedizinischen und ökonomischen Aspekten sehr zu begrüßen.

Literatur:

1. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet* 1980; 2: 1265–8.
2. Graff J. Die Wirkung hochenergetischer Stoßwellen auf Knochen und Weichteilgewebe. Ruhr-Universität Bochum, 1989.
3. Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, Gerety B, Chvapil M. Influence of shock waves on fracture healing. *Urology* 1992; 39: 529–32.
4. Johannes EJ, Kaulesar Sukul DM, Matura E. High-energy shock waves for the treatment of nonunions: an experiment on dogs. *J Surg Res* 1994; 57: 246–52.
5. Wang CJ, Huang HY, Chen HH, Pai CH, Yang KD. Effect of shock wave therapy on acute fractures of the tibia: a study in a dog model. *Clin Orthop* 2001; 112–8.
6. Augat P, Claes L, Suger G. In vivo effect of shock-waves on the healing of fractured bone. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 1995; 10: 374–8.
7. Forriol F, Solchaga L, Moreno JL, Canadell J. The effect of shockwaves on mature and healing cortical bone. *Int Orthop* 1994; 18: 325–9.
8. McCormack D, Lane H, McElwain J. The osteogenic potential of extracorporeal shock wave therapy. an in-vivo study. *Ir J Med Sci* 1996; 165: 20–2.
9. Rompe JD, Rosendahl T, Schöllner C, Theis C. High-energy extracorporeal shock wave treatment of nonunions. *Clin Orthop* 2001; 102–11.
10. Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *Int Orthop* 1991; 15: 181–4.
11. Wang CJ, Chen HS, Chen CE, Yang KD. Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves. *Clin Orthop* 2001; 95–101.
12. Rompe JD, Buch M, Gerdesmeyer L, Haake M, Loew M, Maier M, Heine J. [Musculoskeletal shock wave therapy – current database of clinical research]. *Z Orthop ihre Grenzgeb* 2002; 140: 267–74.
13. Brendel W. Shock waves: a new physical principle in medicine. *Eur Surg Res* 1986; 18: 177–80.
14. Maier M, Ueberle F, Rupperecht G. [Physical parameters of extracorporeal shock waves]. *Biomed Tech (Berl)* 1998; 43: 269–74.
15. Delius M, Ueberle F, Eisenmenger W. Extracorporeal shock waves act by shock wave-gas bubble interaction. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24: 1055–9.
16. Gerdesmeyer L, Maier M, Haake M, Schmitz C. [Physical-technical principles of extracorporeal shockwave therapy (ESWT)]. *Orthopade* 2002; 31: 610–7.
17. Cleveland RO, Lifshitz DA, Connors BA, Evan AP, Willis LR, Crum LA. In vivo pressure measurements of lithotripsy shock waves in pigs. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24: 293–306.
18. Ueberle F. Acoustic parameters of pressure pulse sources used in lithotripsy and pain therapy. In: Chaussy C, Eisenberger F, Jocham D, Wilbert D (eds). *High energy shock waves used in medicine*. Thieme, Stuttgart, New York, 1997: 76–85.
19. Ludwig J, Lauber S, Lauber HJ, Dreisilker U, Raedel R, Hotzinger H. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults. *Clin Orthop* 2001; 119–26.
20. Maier M, Milz S, Wirtz DC, Rompe JD, Schmitz C. [Basic research of applying extracorporeal shockwaves on the musculoskeletal system. An assessment of current status]. *Orthopade* 2002; 31: 667–77.
21. Ikeda K, Tomita K, Takayama K. Application of extracorporeal shock wave on bone: preliminary report. *J Trauma* 1999; 47: 946–50.
22. Maier M, Milz S, Tischer T, Munzing W, Manthey N, Stabler A, Holzknecht N, Weiler C, Nerlich A, Refior HJ, Schmitz C. Influence of extracorporeal shock-wave application on normal bone in an animal model in vivo. Scintigraphy, MRI and histopathology. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 592–9.
23. Maier M, Saisu T, Beckmann J, Delius M, Grimm F, Hupertz V, Milz S, Nerlich A, Refior HJ, Schmitz C, Ueberle F, Weiler C, Messmer K. Impaired tensile strength after shock-wave application in an animal model of tendon calcification. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 665–71.
24. Maier M, Tischer T, Milz S, Weiler C, Nerlich A, Pellengahr C, Schmitz C, Refior HJ. Dose-related effects of extracorporeal shock waves on rabbit quadriceps tendon integrity. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002; 122: 436–41.
25. Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Kullmer K, Schwitalle M, Kricshek O. Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis. A sonographic and histological study. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 546–52.
26. 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: 225–30.
27. Chen YJ, Kuo YR, Yang KD, Wang CJ, Huang HC, Wang FS. Shock wave application enhances pertussis toxin protein-sensitive bone formation of segmental femoral defect in rats. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 2169–79.
28. Chen YJ, Kuo YR, Yang KD, Wang CJ, Sheen Chen SM, Huang HC, Yang YJ, Yi-Chih S, Wang FS. Activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and p38 kinase in shock wave-promoted bone formation of segmental defect in rats. *Bone* 2004; 34: 466–77.
29. Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, Kuo YR, Yang KD, Huang HC, Wang FS. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats. *J Orthop Res* 2004; 22: 526–34.
30. Uslu MM, Bozdogan O, Guney S, Bilgili H, Kaya U, Olcay B, Korkusuz F. The effect of extracorporeal shock wave treatment (ESWT) on bone defects. An experimental study. *Bull Hosp Jt Dis* 1999; 58: 114–8.
31. Wang FS, Yang KD, Kuo YR, Wang CJ, Sheen-Chen SM, Huang HC, Chen YJ. Temporal and spatial expression of bone morphogenetic proteins in extracorporeal shock wave-promoted healing of segmental defect. *Bone* 2003; 32: 387–96.
32. Kusnierczak D, Brocai DR, Vettel U, Loew M. [Effect of extracorporeal shockwave administration on biological behavior of bone cells in vitro]. *Z Orthop ihre Grenzgeb* 2000; 138: 29–33.
33. Martini L, Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, de Pretto M, Rimondini L, Giardino R. Primary osteoblasts response to shock wave therapy using different parameters. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2003; 31: 449–66.
34. Martini L, Giavaresi G, Fini M, Torricelli P, de Pretto M, Schaden W, Giardino R. Effect of extracorporeal shock wave therapy on osteoblast-like cells. *Clin Orthop* 2003; 269–80.
35. Wang FS, Yang KD, Chen RF, Wang CJ, Sheen-Chen SM. Extracorporeal shock wave promotes growth and differentiation of bone-marrow stromal cells towards osteoprogenitors associated with induction of TGF-beta1. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 457–61.
36. Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, Chung H, Chen RF, Yang KD. Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 648–55.
37. Delius M, Draenert K, Al Diek Y, Draenert Y. Biological effects of shock waves: in vivo effect of high energy pulses on rabbit bone. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21: 1219–25.
38. Maier M, Averbek B, Milz S, Refior HJ, Schmitz C. Substance P and prostaglandin E2 release after shock wave application to the rabbit femur. *Clin Orthop* 2003; 237–45.
39. Maier M, Freed JA, Milz S, Pellengahr C, Schmitz C. [Detection of bone fragments in pulmonary vessels following extracorporeal shock wave application to the distal femur in an in-vivo animal model]. *Z Orthop ihre Grenzgeb* 2003; 141: 223–6.
40. Tischer T, Milz S, Anetzberger H, Muller PE, Wirtz DC, Schmitz C, Ueberle F, Maier M. [Extracorporeal shock waves induce ventral-periosteal new bone formation out of the focus zone – results of an in-vivo animal trial]. *Z Orthop ihre Grenzgeb* 2002; 140: 281–5.

41. Rompe JD, Bohl J, Riehle HM, Schwitalle M, Krischek O. [Evaluating the risk of sciatic nerve damage in the rabbit by administration of low and intermediate energy extracorporeal shock waves]. *Z Orthop ihre Grenzgeb* 1998; 136: 407–11.
42. Van Arsdalen KN, Kurzweil S, Smith J, Levin RM. Effect of lithotripsy on immature rabbit bone and kidney development. *J Urol* 1991; 146: 213–6.
43. Yeaman LD, Jerome CP, McCullough DL. Effects of shock waves on the structure and growth of the immature rat epiphysis. *J Urol* 1989; 141: 670–4.
44. Schelling G, Delius M, Gschwender M, Grafe P, Gambihler S. Extracorporeal shock waves stimulate frog sciatic nerves indirectly via a cavitation-mediated mechanism. *Biophys J* 1994; 66: 133–40.
45. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971–9.
46. Brownlow HC, Simpson AH. Metabolic activity of a new atrophic nonunion model in rabbits. *J Orthop Res* 2000; 18: 438–42.
47. Haker E, Theodorsson E, Lundberg T. An experimental model of tennis elbow in rats: a study of the contribution of the nervous system. *Inflammation* 1998; 22: 435–44.
48. Soslowsky LJ, Thomopoulos S, Tun S, Flanagan CL, Keefer CC, Mastaw J, Carpenter JE, Neer Award 1999. Overuse activity injures the supraspinatus tendon in an animal model: a histologic and biomechanical study. *J Shoulder Elbow Surg* 2000; 9: 79–84.
49. Mont MA, Jones LC, Einhorn TA, Hungerford DS, Reddi AH. Osteonecrosis of the femoral head. Potential treatment with growth and differentiation factors. *Clin Orthop* 1998; S314–35.
50. Silcox DH, 3rd, Daftari T, Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC, Whitesides TE, Jr. The effect of nicotine on spinal fusion. *Spine* 1995; 20: 1549–53.
51. Keller JC, Trancik TM, Young FA, St Mary E. Effects of indomethacin on bone ingrowth. *J Orthop Res* 1989; 7: 28–34.
52. Chen H, Seybold VS, Loh HH. An autoradiographic study in mu-opioid receptor knockout mice. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 76: 170–2.
53. Kaulsar Sukul DM, Johannes EJ, Pierik EG, van Eijck GJ, Kristelijn MJ. The effect of high energy shock waves focused on cortical bone: an in vitro study. *J Surg Res* 1993; 54: 46–51.
54. Wang FS, Wang CJ, Sheen-Chen SM, Kuo YR, Chen RF, Yang KD. Superoxide mediates shock wave induction of ERK-dependent osteogenic transcription factor (CBFA1) and mesenchymal cell differentiation toward osteoprogenitors. *J Biol Chem* 2002; 277: 10931–7.
55. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, Yang LC. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res* 2003; 21: 984–9.
56. Narasaki K, Shimizu H, Beppu M, Aoki H, Takagi M, Takashi M. Effect of extracorporeal shock waves on callus formation during bone lengthening. *J Orthop Sci* 2003; 8: 474–81.
57. Wang FS, Wang CJ, Chen YJ, Chang PR, Huang YT, Sun YC, Huang HC, Yang YJ, Yang KD. Ras induction of superoxide activates ERK-dependent angiogenic transcription factor HIF-1alpha and VEGF-A expression in shock wave-stimulated osteoblasts. *J Biol Chem* 2004; 279: 10331–7.
58. Da Costa Gomez TM, Radtke CL, Kalscheur VL, Swain CA, Scollay MC, Edwards RB, Santschi EM, Markel MD, Muir P. Effect of focused and radial extracorporeal shock wave therapy on equine bone microdamage. *Vet Surg* 2004; 33: 49–55.
59. Pauwels FE, McClure SR, Amin V, Van Sickle D, Evans RB. Effects of extracorporeal shock wave therapy and radial pressure wave therapy on elasticity and microstructure of equine cortical bone. *Am J Vet Res* 2004; 65: 207–12.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)