

Gepulste Felder zur Therapie von Knochen und Gelenken – Sind die derzeit verwendeten Geräte wirksam?

Viele Firmen der Medizintechnik bieten Geräte zur Stimulation des Knochenwachstums an. Seit 1979 ist dieses Verfahren in den USA zugelassen; an Hunderttausenden von Patienten wurde es bisher erprobt. Doch: ist es mehr als eine Placebo-Therapie? Obgleich diesem Verfahren ein vernünftiger Gedanke zugrunde liegt, konnte diese Hypothese bisher experimentell nicht verifiziert werden. Damit ist eine Optimierung der elektrischen Parameter der Therapiegeräte bisher unmöglich und, entgegen den Ankündigungen der Prospekte, ihre Wirksamkeit zweifelhaft.

Schon mehr als zwei Jahrhunderte richtet sich die Hoffnung von Patienten und Ärzten auf eine erfolgreiche Therapie durch die Wirkung elektrischer und magnetischer Felder und leider auch von einer großen Schar von Scharlatanen auf saftige Gewinne. Obgleich die ersten Versuche in früherer Zeit hauptsächlich der Heilung von Erkrankungen wie Kopfschmerzen, Krämpfen, Epilepsie etc. galten, sind bereits im 19. Jahrhundert Bemühungen bekannt, elektrische Felder zur Beschleunigung der Heilung von Knochenbrüchen einzusetzen (Glaser 2004, Oishi et al. 2000, Macklis 1993, Rowbottom u. Susskind 1984). Diese offenbar nicht sehr erfolgreichen Versuche gerieten in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts mehr und mehr in Vergessenheit.

In den vergangenen 50 Jahren ist die Hoffnung wieder aufgelebt, mit Hilfe elektrischer Felder auf den Prozess der Knochenregeneration Einfluss nehmen zu können. Der Grund dafür war der Nachweis piezoelektrischer Eigenschaften des Knochens durch den Japaner I. Yasuda (1953). Später stellte man fest, dass diese Eigenschaft noch weitgehend überlagert wird durch Strömungspotentiale, die im frischen Knochen bei geringen Verformungen infolge funktioneller Belastung entstehen (Maroudas 1968, Starkebaum et al. 1979). Man konnte solche Potentiale, die im Rhythmus des Laufens schwanken, auch am lebenden Hund nachweisen (Cochran et al. 1968). Piezoelektrizität beruht bekanntlich auf der Verschiebung von Ladungen in Kristallen oder kristallähnlichen Makromolekülen. Im Knochen sind überraschenderweise nicht die anorganischen Bestandteile für dieses Verhalten verantwortlich, sondern die Proteine, speziell die Kollagen-Moleküle. Strömungspotentiale entstehen hingegen, wenn eine Salzlösung durch enge Kapillare gepresst wird, deren Wände fixierte Ladungen tragen. Dies könnte in den nur wenige Mikrometer dünnen Knochenkanälchen erfolgen, beziehungsweise in den Spalten, die zwischen den darin befindlichen Fortsätzen der Osteozyten und der Kanalwand noch frei bleiben. Jede Druck-Spannungs-Verformung des Knochens führt zu einer Strömung in diesen Kanälchen und damit zum Auftreten von geringen elektrischen Potentialdifferenzen dieser Art.

Dr. Roland Glaser, Prof. em.
experimentelle Biophysik,
Institut für Biologie/
Humboldt-Universität zu Berlin

Die Yasuda-Hypothese
als theoretische Grundlage
der elektrischen
Knochentherapie

Allerdings wurden auch elektrische Spannungen am unbelasteten Knochen gemessen. So stellten Friedenberg und Brighton bereits 1966 fest, dass Potentialdifferenzen zwischen verschiedenen Bereichen des lebenden Knochens auftreten. Das elektrische Potential erreicht ein Maximum an der Epiphyse, dem Wachstumsende des Knochens, im Vergleich zur Umgebung, fällt bereits wenige Zentimeter davon auf negative Werte ab, steigt bei ca. 4-5 cm wieder gegen 0 und wird hin zur Diaphyse, dem nicht wachsenden Mittelteil, positiv. Die Absolutwerte dieser Potentiale betragen *in vivo* zwischen -20 mV bis + 15 mV, sinken jedoch bereits nach 10 Minuten *post mortem* ab und sind nach 50 Minuten fast verschwunden. Ein Knochenbruch ergibt unmittelbar danach einen Potentialabfall auf ca. -25 mV. Die Autoren halten diese elektrische Struktur für das Resultat verschiedenster Stoffwechselaktivitäten der lebenden Zellen.

Diese Erkenntnisse zusammengenommen führten zu einer Vorstellung über den Mechanismus des Knochenwachstums, der möglicherweise dem so genannten Wolff'schen Gesetz zugrunde liegen könnte. Letzteres wurde im Jahre 1892 von dem Berliner Chirurgen Julius Wolff als „Gesetz der Transformation der Knochen“ formuliert (Wolff 1892). Wolff kam auf Grund eines Vergleiches von Knochen Gesunder und Kranker zu dem Schluss, dass eine Beziehung bestehen müsse zwischen der mechanischen Belastung des Knochens und seinem Wachstum. Der Knochen, so postulierte er, nimmt an Festigkeit zu, wenn er belastet wird, und baut ab, wenn die Beanspruchung fehlt. Diese Wirkung setzt sich im mikroskopischen Maßstab fort und führt letztlich zu einer, der Belastung optimal angepassten Struktur der Knochenbälkchen (Abb. 1).

Könnte es nicht sein, dass direkt oder indirekt sowohl die permanenten als auch die durch Belastung entstehenden elektrischen Felder das Wachstum der Knochen und auch deren Reparatur nach Verletzung steuern? Weisen nicht die Potential-Differenzen an der Stelle des Knochenbruches auf die Rolle elektrischer Felder beim Heilungsprozess hin? Ist vielleicht das Fehlen dieser Potentiale Ursache für nicht-heilende Knochenbrüche, die zu Pseudoarthrosen führen? Lässt sich so auch die Degeneration von Knochenstrukturen bei längerem Aufenthalt des Menschen in der Schwerelosigkeit erklären?

Diese, als „Yasuda-Hypothese“ in die Literatur eingegangene, Vorstellung war Ursache für den neuen Aufschwung der Versuche in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, Knochenbrüche, Pseudoarthrosen, Knorpelschwund in den Gelenken, Wirbel-

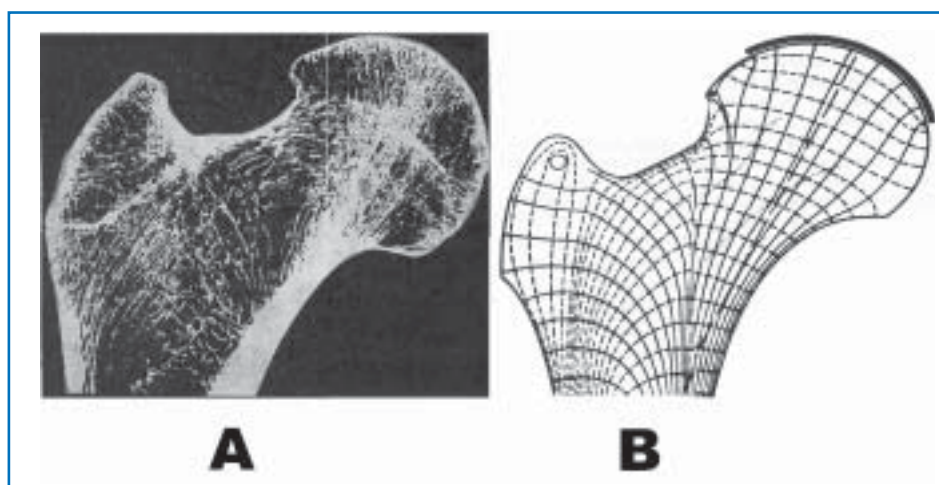


Abb. 1: Dünnschnitt durch das menschliche Hüftgelenk (A) und Konstruktion der Druck- und Spannungstrajektorien der durchschnittlichen Belastung. Die Korrespondenz beider Linien bilden die Grundlage des Wolff'schen Gesetzes (Nach Glaser 1989).

schäden usw. mit Elektrotherapie zu behandeln. Wenn belastungsbedingte elektrische Felder das Knochenwachstum *in vivo* beeinflussen, warum sollten nicht künstlich erzeugte Felder und Ströme Ähnliches bewirken?

Seitdem ist diese Hypothese Gegenstand von experimentellen und klinischen Untersuchungen, die in vielen Hunderten wissenschaftlicher Publikationen niedergelegt sind. In den USA wurde diese Therapie bereits im Jahre 1979 durch die dort zuständige „Food and Drug Administration“ zugelassen, obgleich weiterer Nachweis ihrer Wirksamkeit nachdrücklich gefordert wurde. Seitdem produzieren zahlreiche Firmen Geräte, die zum therapeutischen Einsatz empfohlen und in vielen Arztpraxen auch routinemäßig eingesetzt werden.

Ist das Problem dadurch inzwischen gelöst? Ist die Methode in der klinischen Praxis etabliert? Den Reklameschriften der entsprechenden Firmen nach, scheint dies so zu sein. Bassett spricht bereits im Jahre 1989 von mehr als 100.000 Patienten mit nicht-heilenden Frakturen, Pseudoarthrosen, Osteonecrose und Sehnenentzündungen, die in den Genuss dieser Therapie gekommen seien (Bassett 1989). Müsste die praktische Erfahrung mit dieser enormen Anzahl von Patienten nicht inzwischen tatsächlich zu einer Klärung des Problems geführt haben?

Leider ist dies keineswegs der Fall. Betrachtet man neuere Metastudien, also Versuche, die publizierten Therapie-Erfolge wertend zusammenzufassen, so wird die Spaltung deutlich in solche Autoren, deren Herz offenbar optimistisch forschend an dem Erfolg dieser Methode hängt, oder die sogar auf diese oder jene Weise den Produzenten der Therapiegeräte nahe stehen, und auf der anderen Seiten von um Objektivität bemühten „Außenseitern“, die sich formal auf Regeln berufen, die zum sauberen Nachweis eines therapeutischen Erfolges gehören. Zu den Normen für eine zuverlässige Studie zählt z. B. eine genügend große Patientengruppe, die Verblindung der Experimente, ein korrektes Auswahlverfahren der Patienten, eine klare Voraus-Definition des Therapiezieles, die Berücksichtigung von Fällen des Therapie-Abbruches, die klare Darstellung der Behandlungs-Parameter, die Anwendung korrekter statistischer Verfahren u.a.m.

Eine italienische Gruppe aus der Universität Pisa fasste kürzlich Behandlungserfolge zur Knorpel-Regeneration bei Osteoarthritis zusammen. Sie behaupten, die Behandlung mit pulsierenden elektromagnetischen Feldern (PEMF) beruhe auf einer großen Zahl wohl-dokumentierter physiologischer Effekte, einschließlich der Hochregulation der Expression verschiedener Wachstumsproteine (TGF β -Proteine), wobei sie sich vorwiegend auf eigene Publikationen beziehen. Sie kommen zu dem Schluss, dass auf Grund experimenteller und klinischer Studien die PEMF-Behandlung eine vielversprechende chondroprotektive Therapie sei (Fini et al. 2005). Ähnlich optimistisch äußert sich James Ryaby, der sich als Mitarbeiter und Aktien-Inhaber der OrthoLogic Gesellschaft zu erkennen gibt, einer Firma für kommerzielle Therapiegeräte. Im Gegensatz zu der PEMF-Anwendung bei der Beeinflussung von Muskel-Skelett-Problemen, sowie Verletzungen von Sehnen, Knorpelgewebe und Osteoarthritis, bei welcher die Anwendungen noch keine klinische Akzeptanz erreicht hätten, hält er die Erfolge der Anwendung bei Knochenbrüchen, inkl. Wirbelschäden, durch inzwischen erfolgte Doppel-Blind-Tests für bestätigt. Dabei unterstreicht er, dass die Kritiker bei der Methodik dieser Studien wesentlich strengere Kriterien ansetzen würden, als dies bei etablierten chirurgischen Verfahren üblich sei (Ryaby 1998). Oishi und Onesti (2000) gehen davon aus, dass bei normalen Knochen die Elektrotherapie als effektiv bewiesen sei, bei Behandlung von Wirbelschäden jedoch noch Unsicherheit bestünde. Die biophysikalischen Mechanismen, die diesen Verfahren zu Grund liegen, halten diese Autoren noch für unbekannt.

Trotz intensiver
Forschung und
Einsatz kommerzieller
Therapiegeräte ist
deren Effektivität
bisher zweifelhaft

Wesentlich skeptischer ist hingegen eine Reihe anderer Autoren. So befassen sich zwei japanische Metastudien einmal mit dem Einfluss der PEMF-Behandlung auf das Muskel-Skelett-System, zum anderen auf die Therapie von Wirbelfrakturen. Sie kommen zu dem Schluss, dass nur wenige der publizierten Untersuchungen den erforderlichen RCT-Parametern („Randomized Controlled Trials“) entsprechen. In der ersten Studie (Akai und Hayashi 2002) berichten die Autoren, dass sie lediglich 20 verwertbare klinische Untersuchungen zur Knochenheilung finden konnten und 29 Arbeiten, die sich auf die Beeinflussung von Knorpel und Weichgewebe beziehen. Doch selbst diese Studien erreichten genau genommen nicht die heute geforderten methodischen Standards für klinische Tests. Obgleich die Mehrzahl der Autoren über Therapieerfolge berichtet, sei wegen dieser Probleme dennoch Skepsis angesagt. Akai und Hayashi betrachten folglich die bisherigen Untersuchungen als nicht ausreichend um die Wirksamkeit der PEMF-Therapie tatsächlich zu belegen. Zur Therapie von Wirbelschäden fanden Akai et al. (2002) 10 Publikationen, die eventuell für eine Metastudie geeignet wären. Die Zusammenfassung der Resultate wird allerdings dadurch erschwert, dass jeweils sehr unterschiedliche Applikationsarten verwendet wurden. Zum Teil handelte es sich um eine Stimulation mit implantierten Elektroden, wobei Ströme unterschiedlicher Art und Stärke (0,01 bis 10 mA) appliziert wurden, zum Teil benutzte man pulsierende Magnetfelder unterschiedlicher Art durch Spulen, die von außen aufgelegt wurden. Die Autoren äußern sich vorsichtig und schließen, dass trotz methodischer Probleme die statistische Signifikanz einiger Untersuchungen nicht ignoriert werden dürfe.

Eine Gruppe der Universität Baltimore (Chao et al. 2004) stellt in einer Übersicht über verschiedene Methoden der Knochenheilung fest, die Erfolge seien trotz 60 Jahren, z. T. enttäuschender Forschung und 30 Jahren klinischen Einsatzes der PEMF-Methode immer noch zweifelhaft. Der Einsatz würde im wesentlichen gestützt durch die medizintechnische Industrie und in unterschiedlichem Maße auch durch die Lobby der Orthopäden. Dabei hätten die Designer der Geräte es jedenfalls sowohl versäumt, optimale Parameter der Behandlung zu finden, als auch die Applikatoren so zu gestalten, dass sie einen gezielten Einsatz ohne Beeinträchtigung umliegender Gewebes ermöglichen.

Vor einigen Jahren hat die Universität Aachen eine Metastudie durchgeführt, und dabei 37 Publikationen verwertet, welche klinische Erfahrungen an insgesamt 3379 Patienten einschließen. Es wurden Therapien berücksichtigt, die als PEMF, PST (Pulsierende Signaltherapie), oder MBST (MultiBioSignal-Therapie) bezeichnet wurden. Die Autoren dieser Übersicht kommen zu dem Schluss, dass der Einsatz von pulsierenden elektromagnetischen Feldern bei orthopädischen Krankheitsbildern bislang wissenschaftlich nicht sicher belegt ist (Schmidt-Rohlfing et al. 2000).

Neben der Problematik ungenügender Patientenzahlen, ungenau definierter Therapieerfolge, fehlender Verblindung etc. scheint das Hauptproblem bei der Bewertung der PEMF-Behandlung die Unvergleichbarkeit der Untersuchungen zu sein, da bezüglich Applikationsart, Puls-Charakteristik, Intensität etc. eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Verfahren eingesetzt wird. Selbst wenn die Yasuda-Hypothese stimmt, wenn die gemessenen Felder in belasteten und verletzten Knochen nicht einfach bedeutungslose Folgen elektrochemischer und elektrophysiologischer Prozesse sind, sondern tatsächlich aktive Parameter eines Regelprozesses, so wäre ein künstlicher Eingriff in dieses Regelsystem nur dann möglich, wenn es gelingen würde Feldstärken oder Stromdichten am Ort der Wirkung zu erzeugen, die in Stärke und Art die physiologischen Parameter modifizieren könnten. Tatsächlich ist dieser Ort oder sind diese Orte

Das Problem der Optimierung: Wie erzeuge ich den richtigen Strom an einer Stelle, die jedoch bisher nicht bekannt ist?

jedoch bisher weitgehend unbekannt. Die *in vivo* bei Belastung auftretenden elektrischen Parameter sind außen am Knochen gemessen und müssen durchaus nicht identisch sein mit denen am Ort ihrer Entstehung oder Wirkung. Doch selbst wenn man diese Problematik, weil zunächst ungelöst, aus pragmatischen Gründen ausklammert und davon ausgeht, dass elektrische Ströme zu applizieren seien, die in etwa denen gleichen, die am Knochen gemessen wurden, ergeben sich einige Probleme.

Die beste und übersichtlichste Dosierung würde natürlich die Einführung des Stroms durch Elektroden ermöglichen (Abb. 2 A). So wurden, zum Teil im Tierexperiment (Marino et al. 1981, Forgon et al. 1985, Sato und Akai 1989, Takei und Akai 1993) aber auch im klinischen Einsatz (Friedenberg und Kohanim 1968, Paterson et al. 1980, Kane 1988, Meril 1994), elektrische Felder durch Implantation von Elektroden eingeleitet. Spadaro (1997) berichtet sogar von Tierexperimenten, bei denen die Pulsierung dieser Ströme durch die Bewegung des Tieres gesteuert wurde. Die Problematik dieser Applikationsart liegt jedoch darin, dass an den Grenzflächen der Elektroden unliebsame Nebeneffekte auftreten. So wies Buch (1988) bereits darauf hin, dass ab einer Stromstärke von 30 μA mit dem Absterben von Zellen, mit Nekrose, in Elektroden-Nähe zu rechnen ist.

Als Alternative bietet sich an, gepulste oder oszillierende Ströme kapazitiv einzubringen oder durch Induktion zu erzeugen (Abb. 2 B, C). Dies ist die heute am meisten praktizierte Art, wobei im ersten Falle Metallplatten, im zweiten Fall Spulen von außen aufgelegt werden. Gleichzeitig kompliziert sich die o.g. Problematik jedoch noch wesentlich dadurch, dass nicht nur die Übertragung des applizierten Felds oder Stroms an den Ort der Wirkung unbekannt ist, sondern darüber hinaus noch Verlauf und Intensität der induzierten Ströme überhaupt. Verwendet man sinusförmige Wechselströme an den Kondensatorplatten oder Spulen, sei es kontinuierlich, sei es als Pakete („bursts“) puls förmig gesendet, so ist im einfachsten Falle immerhin noch von einer Cosinus-Welle gleicher Frequenz auszugehen, die im Gewebe induziert wird, auch wenn deren Amplitude von vielen unbekanntem dielektrischen und geometrischen Parametern abhängt. Schwieriger wird es, wenn Pulse unterschiedlichster Form

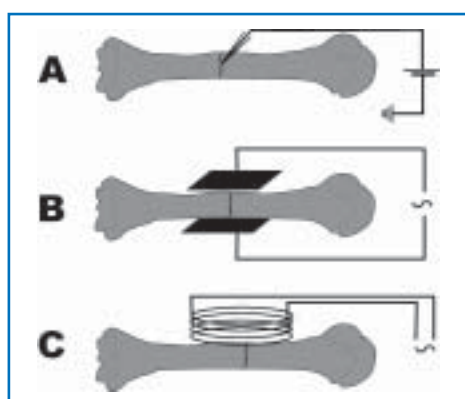


Abb. 2: Verschiedene Arten praktizierter Elektrotherapie des Knochens:
A – Einleitung eines Gleichstroms durch implantierte Elektroden, B – kapazitive Einkopplung und C – induktive Einkopplung von Wechselströmen.

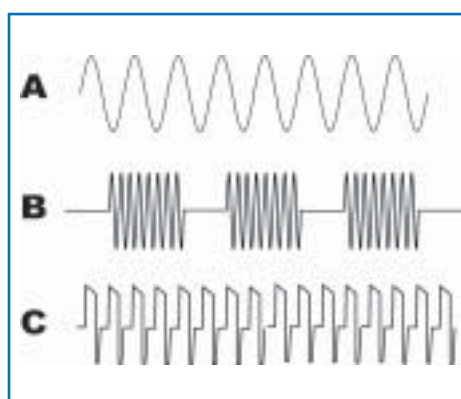


Abb. 3: In der Praxis der Elektrotherapie werden verschiedene Ströme verwendet:
A – kontinuierliche niederfrequente Schwingungen, B – Pulsierende Ströme, Wellen-, oder Puls-Pakete (Bursts) unterschiedlicher Art und Dauer; C – Pulse unterschiedlicher Form.

gesendet werden, deren Anstiegsflanken zum Teil sehr steil sind (Abb. 3). Selten werden bei Knochenstimulatoren industrieller Produktion die Form der Pulse angegeben; eine schlüssige Begründung experimenteller oder theoretischer Art für die spezielle Wahl dieser Pulse ist den Prospekten in der Regel nicht zu entnehmen. Dies genau ist die oben genannte, von Chao et al. (2004) formulierte Kritik fehlender biophysikalischer Optimierung in den industriell produzierten Applikatoren.

Natürlich ist dieses Problem nur zu lösen, wenn man dem biophysikalischen Primär-Mechanismus tatsächlich etwas näher kommt. Über solche Mechanismen wird viel diskutiert. So postulieren Brighton et al. (2001), dass bei induktiver Kopplung der Felder spannungsabhängige Kalzium-Kanäle in der Zellmembran aktiviert werden, bei induktiver Kopplung hingegen Kalzium-Speicher im Inneren der Zelle. Beides würde zu einem Konzentrationsanstieg in der Zelle führen und somit in ein gemeinsames Signalsystem einmünden, welches letztlich das Knochenwachstum beeinflussen könnte. Eine ähnliche Vorstellung haben auch Aaron et al. (2004).

Grundlage dieser Hypothese ist die Überlegung, wonach ein im Gewebe erzeugtes elektrisches Feld, wie im Falle kapazitiver Kopplung, die Membran zwar polarisieren, nicht jedoch in die Zelle eindringen kann. Ein wechselndes Magnetfeld hingegen erzeugt auch im Inneren der Zelle Wirbelströme, könnte dadurch also die membranumgebenen Kalzium-Speicher dort beeinflussen. Diese Überlegungen sind qualitativ richtig, halten jedoch keiner quantitativen Abschätzung stand. Brighton et al (2001) führten Experimente an Osteoblasten durch, Zellen eines Knochenkrebses, die sich leicht züchten lassen. Sie stützen ihre Theorie, indem sie die gemessenen Effekte durch Hemmstoffe für spezifische Reaktionsstufen in dieser Signalkette modifizierten. Fragwürdig, vom biophysikalischen Standpunkt aus, ist jedoch die Auslösung dieser Effekte durch die applizierten Felder. Bei der von ihm eingesetzten kapazitiven Methode, berechnet er in der Petrischale eine elektrische Feld-Amplitude von maximal 2 V/m. Daraus lässt sich leicht abschätzen, dass dies zu einer Beeinflussung des Membranpotentials der Zellen führt, welches etwa einem Tausendstel des natürlichen Wertes entspricht. Zweifel sind angebracht, ob dieser Wert, der noch unterhalb des natürlichen Rauschpegels liegt, ausreicht, die Kalzium-Kanäle der Membran zu beeinflussen. Völlig illusorisch ist es darüber hinaus anzunehmen, durch ein niederfrequent gepulstes Magnetfeld von 2 mT könnten im Inneren einer Zelle, einem Stromkreis mit einem maximalen Radius in der Größenordnung von 10 μm , Wirbelströme erzeugt werden, welche in der Lage wären, die Kalzium-Speicher zu öffnen. Aaron et al. (2004) sehen dies offenbar ähnlich, bauen jedoch auf andere, bisher unbekannte Anregungsmodelle.

Da diese Primär-Reaktionen ungeklärt sind, konzentriert man sich unter der Rubrik „Mechanismen“ in den Publikationen immer wieder ausführlich auf Darstellungen biochemischer Signalkaskaden, die durchaus logisch nachvollziehbar sind. Der entscheidende Punkt jedoch, nämlich die Frage nach der Auslösung dieser Kaskaden durch den elektrischen Puls, wird regelmäßig ausgeklammert. Einig ist man sich offenbar nur darin, dass das Magnetfeld lediglich indirekt auf dem Wege durch Induktionseffekte wirksam werden kann. Trotzdem fragt man sich, warum die Firma OrthoLogic (Phoenix, Arizona, USA) Spulenpaare produziert, die neben einem gepulsten Sinus-Feld (76,6 Hz, 37 μT) noch ein statisches Feld von 34 μT appliziert (Brighton et al. 2001). Sieht man davon ab, dass diese Feldstärke noch um das 50-fache geringer ist als die oben schon als kritisch betrachteten 2 mT, so fragt man sich außerdem: was soll zusätzlich ein statisches Feld einer Intensität, welche dem des natürlichen Erdmagnetfelds entspricht?

Wo liegt das Problem der Forschung? Wie könnte man einer Optimierung der Methode näher kommen?

Postuliert man, die Yasuda-Hypothese sei prinzipiell richtig, dann könnten Misserfolge bisheriger Therapie-Bemühungen daran liegen, dass die wirksame Dosierung, sprich: Feldstärke am Ort der Wirkung, noch nicht gefunden wurde. Die derzeit angebotenen Therapiegeräte, setzt man das ehrliche Bemühen der Konstrukteure voraus, orientieren sich offenbar lediglich an physikalischen Induktionsgesetzen und Impedanzverhalten von Geweben bei recht oberflächlicher Modellierung des biophysikalischen Geschehens. Wenn man überhaupt etwas über Amplitude, Frequenz, Puls-Form, und -dauer dieser kommerziell angebotenen Applikatoren erfährt, dann wundert man sich über die Vielgestaltigkeit dieser Parameter je nach Firma und über die Behauptung erfolgter Optimierung, ohne dass diese Optimierungsprinzipien dargelegt wären. Bedenkt man den Aufwand einer ordnungsgemäßen Patientenstudie, so erscheint es völlig illusorisch, eine Optimierung der Geräte auf dieser Basis von Trial-and-Error vorzunehmen. Es gibt inzwischen natürlich umfangreiche Untersuchungen an Zellkulturen und auch Experimente an Tieren, von Kleinsäugetern wie Mäusen und Ratten bis hin zu Pferden, wobei letzteres allerdings auch einen praktischen veterinärmedizinischen Hintergrund hat. Wie alle Experimente, so sind auch diese jedoch nur dann sinnvoll und weiterführend, wenn ihnen eine entsprechende Arbeitshypothese zugrunde liegt. Zunächst sind die Fragen zu beantworten: wie sieht der natürliche Prozess der Wechselwirkung von Knochenbelastung und Knochenwachstum im Sinne der Wolff'schen Vorstellung überhaupt aus? Wo entstehen die elektrischen Felder, und an welcher Stelle, wenn überhaupt, könnten sie biochemische Signalkaskaden auslösen?

Ein kurzer Blick auf die Histologie des Knochens und die am Aufbau desselben wirkenden Zellarten ist hier erforderlich (Abb. 4). Der Knochen befindet sich ebenso wie andere Gewebe des Körpers als dynamische Struktur in einem mehr oder weniger ausgewogenen Prozess ständigen Auf- und Abbaus. Daran sind prinzipiell drei Arten von Zellen beteiligt: Osteoclasten, Osteoblasten und Osteozyten. Die Osteoclasten als „Knochenfresser“ bauen ständig Knochenstrukturen ab. Diese werden durch die Osteoblasten wieder erneuert. Das Übermaß der Aktivitäten der ersteren führt zu Knochenschwund, das der zweiten zu einer pathologischen Verknöcherung. Ein gesunder Knochen erhält eine optimal an die Belastung angepasste Struktur. Die Osteoblasten bauen also die mineralische Knochenstruktur auf, mauern sich damit quasi ein und leben als Osteozyten weiter im Inneren des Knochens. Jede dieser Zellen bildet bis zu 80 cm lange Fortsätze, die in den mikrometerdünnen Knochenkanälen vom zentralen Zellkörper aus nach allen Richtungen ausstrahlen. Am Ende kommen sie mit den Fortsätzen der Nachbarzellen in Kontakt. Über so genannte „Gap Junctions“, d. h. kanalbildende Membranproteine, werden Wasser, Ionen und kleine Moleküle von einer Zelle zur anderen transportiert. Damit bilden sie ein Netzwerk kommunizierender Zellen, dessen eigentliche Funktion bisher wenig bekannt ist. Natürlich haben die Gap Junctions auch eine bedeutende elektrische Leitfähigkeit,

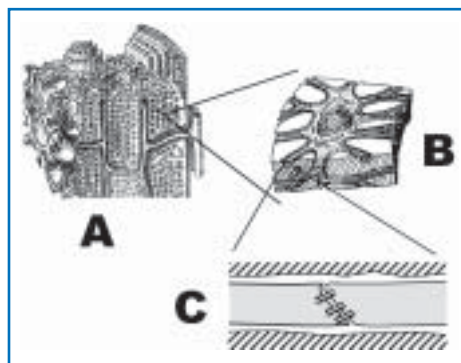


Abb. 4: Die Knochenstruktur in verschiedener Vergrößerung.

A – Knochen mit Blutgefäßsystem und sternförmig gezeichneten Osteozyten; B – Osteozyt mit Fortsätzen in den Knochenkanälchen; C – Kontakt von Osteozyten-Fortsätzen in den Knochenkanälchen über Gap Junctions. (A und B nach Zhang et al. 1997).

Viele biochemische Mechanismen der Knochenstimulation sind denkbar, doch wo greifen die elektrischen Felder an?

so dass dieses zelluläre Verbundsystem – elektrisch gesehen – ein kompliziertes RC-Netz darstellt und gleichzeitig eine ideale Antenne für mögliche Wirbelströme durch Magnetfelder von außen (Zhang et al. 1997).

Wir sprachen eingangs von den Strömungspotentialen im Knochen als eigentliche Ursache belastungsabhängiger elektrischer Felder. Diese entstehen nun eben in den Nanometer breiten Spalten, zwischen den Membranen der Zell-Fortsätze und den Kanalwandungen (Abb. 4 C). Damit scheint dies der eigentliche Ort des primären Geschehens zu sein. Da die Osteozyten jedoch selbst keine Funktion beim Auf- und Abbau des Knochens mehr haben, könnten sie als Resultat einer Reizung höchstens Wirkstoffe ausscheiden, welche das Osteoblasten-Osteoclasten-System entsprechend reguliert.

Der Mechanismus wäre also wie folgt zu skizzieren: Durch die Belastung des Knochens und damit einhergehenden Verformungen entstehen Strömungen in den Knochenkanälchen, welche Strömungspotentiale erzeugen, die in den Osteozyten Signalkaskaden auslösen. Dieses Signal wird durch molekulare Wachstumsfaktoren an die Osteoblasten und Osteoclasten weitergeleitet. Dies wäre ein denkbarer Mechanismus. Es könnte jedoch sein, dass die Strömungspotentiale lediglich eine Begleiterscheinung dieses Prozesses darstellen und gar keine funktionelle Bedeutung haben. Die Membrane der langen Fortsätze der Osteoblasten könnten nämlich auch direkt auf die Strömung reagieren, die in den engen Zwischenräumen zwischen Membran und Kanalwand auftreten. Derartige Reaktionen sind hinlänglich bekannt und kämen somit tatsächlich als primäre Ursache in Frage (Hung et al. 1996).

Im Falle der elektrischen Wirkung des Strömungspotentials (oder entsprechend des Strömungsstroms) auf die Osteozyten wäre es für therapeutische Zwecke sinnvoll, dieses zu simulieren. Man müsste also nach Möglichkeiten suchen, dieses optimal von außen zu induzieren. Hätte nun die Elektrotherapie keine Chance, wenn die andere Hypothese richtig wäre, wenn die Osteozyten also unmittelbar durch die Strömung selbst gereizt würden? Keineswegs, denn der Prozess ist umkehrbar: Erzeugt Strömung in engen Kapillaren Strömungspotentiale, so kann umgekehrt ein elektrisches Feld in solchen Systemen elektro-osmotische Strömungen induzieren (siehe Glaser 2000). Auch in diesem Falle könnte eine Therapie wirksam sein.

In jedem Falle nützt es wenig, den Einfluss von elektrischen Feldern auf isolierte Zellen, etwa auf Osteoblasten, zu untersuchen, wenn das tatsächliche System, das man beeinflussen will, in Wirklichkeit ganz anders strukturiert ist und aus Zellen ganz anderer Art besteht. Es sind Forschungsaktivitäten nötig, die zunächst auf einem höheren strukturellen Niveau durchgeführt werden, bevor man sich um die zellulären und molekularen Mechanismen der Folgereaktionen kümmert. Natürlich sind das hohe Anforderungen an eine experimentelle Forschung, doch nur so kann man hoffen, einmal Geräte zu konstruieren, die tatsächlich eine optimale Applikation elektrischer Parameter ermöglichen und, am Patienten angesetzt, eindeutige Therapieerfolge liefern.

Fassen wir zusammen, so ergibt sich, dass die Bemühungen, das Knochenwachstum durch elektrische Felder künstlich zu beeinflussen, durchaus erfolgversprechend sein könnten. Selbst wenn sich die Yasuda-Hypothese als unzutreffend erweist, wenn die gemessenen druck-spannungs-abhängigen Potentiale an den Knochen nichts weiter wären als das elektrische Rauschen von Nano-Strömungen im Knochen ohne funktionelle Bedeutung, so könnte ein elektrisches Feld solche Strömungen induzieren und damit in den Prozess der Regulation des Knochenwachstums und der Knochenregeneration eingreifen. Voraussetzung wäre allerdings, dass die elektrischen Parameter der Therapiegeräte tatsächlich geeignet wären, dies zu vollbringen. Es ist natürlich nicht

Schlussfolgerung:
Kann man Knochenwachstum elektromagnetisch stimulieren?

auszuschließen, dass einige Geräte mehr oder weniger zufällig diesen Bedingungen nahe kommen. Keinesfalls wäre anzunehmen, dass pulsierende Magnetfelder mit Flussdichten im Mikrottesla-Bereich dies schaffen. Wenn auch solche Geräte im Bereich zulässiger Expositionen entsprechend dem geltenden Recht (26. BImSchV, BGBl. 1996, 1966) liegen und somit keine Nebenwirkungen zu erwarten sind, so können Arzt und Patient höchstens auf einen günstigen Placebo-Effekt hoffen.

- Aaron, R. K., Ciombor, D. M., and Simon, B. J.: Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields. *Clin. Orthop. and Related Res.* **419**, 21. 2004.
- Akai, M. and Hayashi, K.: Effect of electrical stimulation on musculoskeletal systems; A meta-analysis of controlled clinical trials. *Bioelectromagnetics* **23**, 132. 2002.
- Akai, M., Kawashima, N., Kimura, T., and Hayashi, K.: Electrical stimulation as an adjunct to spinal fusion: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Bioelectromagnetics* **23**, 496. 2002.
- Bassett, C. A. L.: Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields. *Crit. Rev. Biomed. Engin.* **17**, 451. 1989.
- Brighton, C. T., Wang, W., Seldes, R., Zhang, G. H., and Pollack, S. R.: Signal transduction in electrically stimulated bone cells. *J. Bone and Joint Surgery* **83A**, 1514. 2001.
- Buch, R.: Electrical stimulation of healing bone with special reference to incorporation of bone implants. *Critical Reviews in Biocompatibility* **4**, 181. 1988.
- Chao, E. Y. S., Inoue, N., Koo, T. K. K., and Kim, Y. H. : Biomechanical considerations of fracture treatment and bone quality maintenance in elderly patients and patients with osteoporosis. *Clin. Orthopaed. Rel. Res.* **425**, 12. 2004.
- Cochran, G.V.B., Pawluk, R.J., and Bassett, C.A.L. : Electromechanical characteristics of bone under physiologic moisture conditions. *Clin. Orthop.* **58**, 249. 1968.
- Fini, M., Giavaresi, G., Carpi, A., Nicolini, A., Setti, S., and Giardino, R. : Effects of pulsed electromagnetic fields on articular hyaline cartilage: review of experimental and clinical studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **59**, 388. 2005.
- Forgon, M., Várhidy, V., and Kellényi, L.: Bone growth accelerated by stimulation of the epiphyseal plate with electric current. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* **104**, 121. 1985.
- Friedenberg, Z.B. and Brighton, C.T.: Bioelectric potentials in bone. *J. Bone Joint Surg.* **48A**, 915. 1966.
- Friedenberg, Z.B. and Kohanim.: The effect of direct current on bone. *Surg. Gynecol. Obstet.* **127**, 97. 1968.
- Glaser, R.: *Grundriß der Biomechanik*, Akademie-Verlag, 2.Aufl., Berlin 1989
- Glaser, R.: *Biophysics*. 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York. 2000.
- Glaser, R.: *Elektro-Magneto-Therapie: Situation und Perspektiven*. *News Letter der FGF 16*. 2004.
- Glaser, R.: Elektrische und magnetische Felder in Diagnostik und Therapie. Ein Gebiet zwischen Scharlatanerie und wissenschaftlichem Fortschritt. *Skeptiker* **17**, 136. 2004.
- Hung, C.T., Allen, F.D., Pollack, S.R., and Brighton, C.T. : What is the role of the convective current density in the real-time calcium response of cultured bone cells to fluid flow? *J. Biomech.* **29**, 1403. 1996.
- Kane, W. J.: Direct current electrical bone growth stimulation for spinal fusion. *Spine* **13**, 363. 1988.
- Macklis, R.M.: Magnetic Healing, Quackery, and the Debate About the Health Effects of Electromagnetic Fields. *Ann. Intern. Med.* **118**, 376. 1993.
- Marino, A.A., Cullen, J.M., and Becker, R.O.: Electret induced bone formation in rats. *IEEE Frontiers of Entineering in Health Care* 1981.
- Maroudas, A.: Physicochemical properties of cartilage in light of ion exchange theory. *Biophys. J.* **8**, 575. 1968.
- Meril, A. J.: Direct current stimulation of allograft in anterior and posterior lumbar interbody fusions . *Spine* **19**, 2393. 1994.

Literatur

- Oishi, M. and Onesti, S. T.: Electrical bone graft stimulation for spinal fusion: A review. *Neurosurgery* **47**, 1041. 2000.
- Paterson, D.C., Lewis, G.N., and Cass, C.A. Treatment of delayed union and nonunion with an implanted direct current stimulator. *Clin. Orthopaedics Rel. Res.* **148**, 117. 1980.
- Rowbottom, M. and Susskind, Ch.: *Electricity and Medicine. History of their Interaction.* San Francisco Press, Inc., San Francisco 1984.
- Ryaby, J.T.: Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing. *Clin. Orthop.* **355**, S205. 1998.
- Sato, O. and Akai, M. Effect of direct-current stimulation on the growth plate: *in vivo* study with rabbits. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* **109**, 3. 1989.
- Schmidt-Rohlfing, B., Silny, J., and Niethard, F.U.: Pulsierende elektromagnetische Felder in der Behandlung von Verletzungen und Erkrankungen der Bewegungsorgane- eine Übersicht und Metaanalyse. *Z. Orthop.* **138**, 379. 2000.
- Spadaro, J.A.: Mechanical and electrical interactions in bone remodeling. *Bioelectromagnetics* **18**, 193. 1997.
- Starkebaum, W., Pollack, S. R., and Korostoff, E.: Microelectrode studies of stress-generated potentials in four-point bending of bone. *J. Biomed. Matter. Res.* **13**, 729. 1979.
- Takei, N. and Akai, M.: Effect of direct current stimulation on triradiate physeal cartilage. *In vivo* study in young rabbits. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* **112**, 159. 1993.
- Wolff, J.: *Das Gesetz der Transformation der Knochen.* (1892) (The law of bone remodeling), Marquet, P., Furlong, R. (trans). Springer-Verlag, New York 1986.
- Yasuda, I.: Piezoelectricity of living bone. *J. Kyoto Pref. Univ. Med.* **53**, 325. 1953.
- Zhang, D.J., Cowin, S.C., and Weinbaum, S.: Electrical signal transmission and gap junction regulation in a bone cell network: A cable model for an osteon. *Ann. Biomed. Eng.* **25**, 357. 1997. ■