

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

18. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW et al. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2): CD002999.
19. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ et al. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2286-92.
20. Tonstad S, Farsang C, Klæene G et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946-55.
21. Wiggers LC, Smets EM, de Haes JC et al. Smoking cessation interventions in cardiovascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:467-75.
22. McHugh F, Lindsay GM, Hanlon P et al. Nurse led shared care for patients on the waiting list for coronary artery bypass surgery: a randomised controlled trial. *Heart* 2001;86:317-23.
23. Quist-Paulsen P, Gallefoss F. Randomised controlled trial of smoking cessation intervention after admission for coronary heart disease. *BMJ* 2003;327:1254-7.
24. Chouinard MC, Robichaud-Ekstrand S. The effectiveness of a nursing in patient smoking cessation program in individuals with cardiovascular disease. *Nurs Res* 2005; 54:243-54.
25. Hajek P, Taylor TZ, Mills P. Brief intervention during hospital admission to help patients to give up smoking after myocardial infarction and bypass surgery: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:87-9.
26. Sivarajan Froelicher ES, Miller NH, Christopherson DJ et al. High rates of sustained smoking cessation in women hospitalized with cardiovascular disease: the Women's Initiative for Nonsmoking (WINS). *Circulation* 2004;109:587-93.
27. Anderson P, Jane-Llopis E. How can we increase the involvement of primary health care in treatment of tobacco dependence? A meta-analysis. *Addiction* 2004;99:299-312.
28. Lancaster T, Silagy C, Fowler G. Training health professionals in smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD000214.
29. Bakkevig O, Steine S, von Haferbrädl K et al. Smoking cessation. A comparative, randomised study between management in general practice and the behavioural programme SmokEnders. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:247-51.
30. Pieterse ME, Seydel ER, DeVries H et al. Effectiveness of a minimal contact smoking cessation program for Dutch general practitioners: a randomized controlled trial. *Prev Med* 2001;32:182-90.
31. Garcia-Vera MP. Clinical utility of the combination of cognitive-behavioural techniques with nicotine patches as a smoking-cessation treatment: Five-year results of the »Ex-Moker« program. *J Subst Abuse Treat* 2004;27:325-33.
32. Stead LF, Hughes JR. Lobeline for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000124.
33. Lous J, Ollendorff S. Rygeafvænning i almen praksis i Vejle Amt. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2004;82:1219-28.
34. Lancaster T, Stead LF. Mecamylamine (a nicotine antagonist) for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001009.
35. Lancaster T, Stead LF. Silver acetate for smoking cessation. *Cochrane Databasesyst Rev* 2000;(2):CD000191.
36. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002849.
37. David S, Lancaster T, Stead LF. Opioid antagonist for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD003086.
38. White AR, Rampes H, Ernst E. Acupuncture for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD 000009.
39. Ussher M, West R, Taylor AH et al. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002295.
40. Bize R, Cornuz J. Incentives to quit smoking in primary care. *BMJ* 2008; 336:567-8.

## Biomekaniske aspekter af frakturheling i rørknogler – sekundærpublikation

Læge Anton Kristensen Ulstrup

Holbæk Sygehus, Ortopædkirurgisk Afdeling

### Resume

Frakturheling er en kompleks proces, i hvilken mekaniske kræfter er essentielle for heling af knoglevæv. Mekanisk belastning kan inducere osteogenese via mekanotransduktion. Aspekter vedrørende stimulation af frakturheling i rørknogler ved mekanisk belastning præsenteres. Biomekaniske principper for frakturheling diskuteres ud fra et klinisk perspektiv.

Frakturer er hyppige skader, hvis heling er udtalt kompleks. Frakturheling påvirkes af mange forhold (se **Tabel 1**), men mekaniske kræfter spiller en essentiel rolle for det endelige helingsrespons. Hæmmes helingsprocessen, kan der optræde forsinket heling eller pseudoartrose. Vanskeligheder ved knogleheling kan til en vis grad forstås ud fra et mekanobiologisk perspektiv [1].

Den belastning, rørknogler udsættes for, deformerer knog-

lerne afhængigt af knoglens belastningsresistente egenskaber, dvs. der foregår en ændring i knoglens længde under belastning (*strain*). Øget funktionel belastning medfører knoglehypertrofi og øget knogledensitet. Atrofi og osteopeni ses ved immobilisering. Knoglevævs densitet, masse, syntese og organisering af trabeklerne er størst og tættest svarende til de belastningsakser, hvor eksterne kompressions- og trækbelastninger er størst [2].

### Mekanotransduktion

Mekanotransduktion er den proces, hvorved mekanisk energi konverteres til elektriske eller biokemiske signaler til knogleceller. Ved belastning komprimeres og deformeres knoglen. Her ved igangsættes formentlig væsketransport i canaliculi fra komprimerede matrixområder med højt tryk til områder med lavere tryk. Det resulterer i forskydning af interstitiellvæske, deformation af lakuner og aktivering af mekanosensorer. Mekanosensorerne er sandsynligvis osteocytter, der transmitterer belastningsudløste signaler via canaliculi og *gap junctions*. Osteocytter, der udsættes for belastningsudløst væsketransport, vil producere *second messengers* og parakrine faktorer, der kan

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

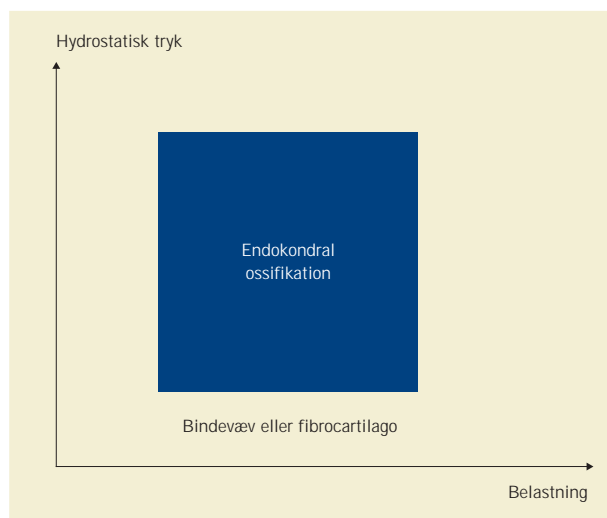
tænkes at få stamceller til at uddifferentiere sig til osteoblaster gennem *signal pathways*. Mekanosensoren kunne have flere *pathways* til rådighed til at transducere et mekanisk signal [1, 3].

Ved kompression og deformering af en fraktur over en vis tærskel vil denne hydrodynamiske belastning generere et elektrofysiologisk respons i form af elektriske strømningspotentialer. Muligvis kan strømningspotentialer i sig selv facilitere mekanotransduktion og inducere osteogenese f.eks. ved åbning af spændingsstyrede kanaler i osteoblasternes cellemembraner. Osteoblasternes knogledannende aktivitet genererer yderligere strømningspotentialer. Mekanotransduktion bliver derved en selvforstærkende kaskadereaktion [4, 5].

Det er muligt at strømningspotentialer kan forstærke signalets amplitude på celleoverfladen og aktivere mekanosensoren synergistisk med den af væsketransporten betingede mekanotransduktion, når et mekanisk belastningssignal er for svagt til at aktivere mekanosensorerne per se. I klinikken vil atrofiske pseudoartroser sædvanligvis ikke hele med elektromagnetisk stimulation, mens hypertrofiske pseudoartroser, hvor der netop foreligger et mekanisk stimuluspotentiale, kan hele. I et frakturmiljø, der stimuleres elektrisk, må mekaniske eller biokemiske stimuli derfor være til stede som passende osteogenetiske kostimuli [5].

### Det biofysiske frakturmiljø

Initialt vil det hydrodynamiske tryk i frakturdiastasen være lavt, mens hastigheden af væsketransport og interfragmentær belastning vil være relativt høje. Fibroblaster tilkommer, der produceres callus og kollagen, og matrix bliver stivere. Callus øger stivheden over frakturen, matrixtrykket øges, og den relative hastighed af væsketransport og belastning på cellerne



Figur 1. Hydrostatisk tryk og belastning af bindevæv eller fibrocartilago er afgørende faktorer for ossifikation i frakturen.

aftager. Med stigende hydrostatisk matrixtryk og aftagende belastning kommer der tiltagende mængder kondrocytter. Efterhånden som der produceres mere kollagenholdig matrix, aftager hastigheden i væskefaserne og belastningen fortsat. Sideløbende uddifferentieres osteoblaster med endokondral ossifikation til følge. For at hele ossøst skal frakturmiljøet altså bevæge sig i retning af belastninger, der udløser øget kollagensyntese og brodannende callus (se **Figur 1**). Det er plausibelt, at mesenkymale celler simpelthen ikke kan uddifferentieres til skeletogene celler og kondrocytter uden, at der foreligger et passende biofysisk miljø [3, 6].

### Biomekaniske faktorer i frakturheling

Flere dyreeksperimentelle og prospektive kliniske studier har undersøgt heling af osteotomier og frakturer i røknogler ved mere eller mindre rigid fiksering med eller uden kunstig mekanisk stimulation og med forskellige belastningsregimer. Studierne indikerer, at heling kun finder sted ved vævsbelastninger inden for visse intervaller. Der synes at være et begrænset osteogenetisk respons på vedvarende (statisk) belastning frem for ved cyklisk (dynamisk) belastning. Osteogenese synes at være bedre i områder med begrænset belastning, mens der er tendens til dannelse af fibrøst væv med potentiale til udvikling af pseudoartroser i områder med højere belastninger [4, 7]. Kliniske studier viser, at frakturinstabilitet med følgende høje belastninger kan føre til forsinket eller manglende heling. Frakturer osteosynteres derfor så rigtigt og stabilt som muligt [8]. Det er vanskeligt at anføre, hvilken rolle størrelsen af belastningen har, men uforholdsmæssigt store belastninger kan være osteogenesehæmmende og pseudoartrosefremmende. Betydningen af belastningens hastighed og hyppighed for osteogenese er uklar, men enkelte forsøg tyder på, at flere daglige belast-

Tabel 1. Inhibitorer og stimulatorer ved knogleheling.

Biokemiske faktorer	Medicinske og farmakologiske faktorer	Biologiske produkter
Vitamin D	Tobaksrygning	Autologe og allogene knoglegrafter
Parathyroideahormon	Underernæring, alkoholmisbrug	<i>Bone morphogenetic proteins</i>
Interleukiner	Diabetes mellitus Karsygdom	<i>Fibroblast growth factors</i>
Leukotriener	Reumatoid arthritis og andre autoimmune lidelser	<i>Insulin-like growth factors</i>
Kønshormoner	Hypogonadisme, hypothyroidisme, hypoparathyroidisme	<i>Platelet-derived growth factor</i>
Glukokortikoider	Alder, neurovaskulære skader, lavt funktionsniveau	<i>Tissue engineering?</i>
Tumornekrosefaktor	Farmakoterapi: nonsteroidale antiinflammatoriske præparater, steroider, bisfosfonater, immunmodulerende præparater	Genterapi?

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

ningscyklusser kan være mere osteogene end en enkelt belastningssekvens [7].

Ved forsinket heling kan det være befordrende for osteogenesen at »dynamisere« frakturen ved kompression (eller traktion). Aksial kompression nedsætter den interfragmentære bevægelighed. Herved mindskes belastningen i frakturstedet, og der dannes mineraliseret callus frem for fibrøs callus. Mindre interfragmentær bevægelighed resulterer i øget bøjningsmodstand i callus og tættere lamellering i knoglebroen. Omvendt kan fiksation initialt i helingsprocessen være så rigid, at bevægelighed af fragmenterne i frakturen ikke udløser (relativ små) osteogenetiske belastninger. Stimulation af callusdannelse mindskes, hvorved en pseudoartrose kan opstå [7, 9].

Helingen hæmmes af frakturdiastaser på mere end 2 mm, hvorfor simple diafysefrakturer sædvanligvis reponeres med så lille diastase som muligt. Muligvis skyldes disse forhold, at der findes meget store interfragmentære belastninger i en relativ stor diastase, der ikke stimulerer ossifikation [7, 10]. Yderligere kan det tage længere tid at opnå ossøs heling ved relativ stor interfragmentær bevægelighed og stor diastase, fordi der skal dannes en callus, der er stor nok til at reducere bevægeligheden, så der opnås stabilitet over frakturen. Muligvis ødelægges angiogenesis i callus tillige ved for meget bevægelse i en stor diastase [9].

Timing af den mekaniske belastning er vigtig. Aksial frakturbelastning synes at være gunstig tidligt i behandlingsforløbet. Kunstig mekanisk stimulation med pumper eller fjedre kan være effektiv her, fordi aktiv belastning er begrænset f.eks. på grund af smerter eller restriktioner mod at støtte på en instabil fraktur, eller fordi denne periode er særlig sensitiv for mekaniske stimuli [3, 7].

Knoglecellernes sensitivitet over for en mekanisk belastningssekvens synes at blive mættet hurtigt efterfulgt af en periode, hvor cellerne gendanner deres mekanosensitivitet, før de atter responderer optimalt på mekaniske stimuli. Kortere aktivitetsperioder med relativ store belastningsrater og indskudte hvileperioder på 4-8 timer maksimerede i enkelte dyreforsøg det effektive osteogene stimulus i osteotomier [7, 10].

### Principper for knogleheling i klinikken

De biomekaniske parametre, der er væsentlige for frakturhelingsmiljøet i fysiologiske scenarier, synes at være kombinationer af frekvensen af belastningscyklusser, størrelsen, varigheden og timingen af hver belastning, frakturspaltens størrelse samt hastigheden, hvormed knoglevæv deformeres, og den cellulære belastning ændres. Dertil kommer dynamik og fordeling af den mekaniske belastning i vævet [8]. Et frakturimplantat bør logisk set være forankret således, at der opnås optimal osseointegration og stabilitet, og at der afgives et passende belastningsstimulus over tærsklen for knoglesyntese. Forankringsmaterialerne skal være modstandsdygtige over for

belastning over lang tid, og forankringen bør være konstrueret således, at der tabes mindst muligt knogle i tilfælde af havari. Det bør være biokompatibelt, så det ikke udløser inflammation med osteoklastbetinget knogleresorption og dermed løsning eller manglende heling til følge. Nogle eksterne fiksatorer, visse osteosynteseskiner samt aktiv belastning kan dynamisere knoglevævet ved kompression af knoglefragmenterne og derved inducere osteogenese i henhold til principperne om mekanotransduktion [8].

### Konklusion

I dag er der en vis forståelse af de cellulære mekanismer og interaktioner, der ligger til grund for frakturheling og -adaptation i vægtbærende røknogler. De optimale mekaniske forhold for frakturheling kendes ikke. Ved kontrolleret eksperimentel og klinisk forskning kunne det afklares, hvordan og hvornår mekaniske stimuli stimulerer optimal frakturheling. Dette kunne målrettet anvendes til udvikling af nye osteoinduktive implantater, adjuverende molekylærbioologiske terapier og effektive postoperative belastningsregimer og ville bidrage til en bedre forståelse af de basale koncepter, der er præsenteret i denne artikel.

Korrespondance: Anton Kristensen Ulstrup, Pilehøjvej 17, DK-2800 Lyngby.  
E-mail: akulstrup@gmail.com

Antaget: 24. september 2008  
Interessekonflikter: Ingen

This article is based on a study first reported in *Acta Ortho Belg* 2008;74:291-302.

### Litteratur

- Carter D, Beaupré D, Giori N et al. Mechanobiology of skeletal regeneration. *Clin Orthop Rel Res* 1998;355:S41-55.
- Pearson O, Lieberman D. The Aging of Wolff's »Law«: Ontogeny and response to mechanical loading in cortical bone. *YPhys Ant* 2004;47:63-99.
- Van der Meulen M, Huijskes R. Why mechanobiology? A survey article. *J Biomech* 2002;35:401-14.
- Ehrlich P, Lanyon L. Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporos Int* 2002;13:688-700.
- Pickering S, Scammell B. Electromagnetic fields for bone healing. *Int J Low Ext Wounds* 2002;1:152-60.
- Prendergast P, Huijskes R, Soeballe K. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *J Biomech* 1997;30:539-48.
- Augat P, Simon U, Liedert A et al. Mechanics and mechanobiology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteoporos Int* 2005;16:S36-43.
- Jagodzinski M, Krettek C. Effect of mechanical stability on fracture healing – an update. *Injury* 2007;38:S3-S10.
- Claes L, Eckert-Hübner K, Augat P. The effect of mechanical stability on local vascularization and tissue differentiation in callus healing. *J Orthop Res* 2002;20:1099-105.
- Ruff C, Holt B, Trinkaus E. Who's afraid of the big bad Wolff? "Wolff's Law" and bone functional adaptation. *Am J Phys Ant* 2006;129:484-98.