

evocell® II – Mechanotransduktion in der Wissenschaft

Inhaltsverzeichnis

1.	Was ist Mechanotransduktion?.....	01
2.	Wodurch unterscheiden sich extrakorporale Stoßwellen (ESWT) und Mechanotransduktion?.....	02
3.	Welche Effekte sind wissenschaftlich evidenzbasiert?.....	02
4.	Was wissen wir über evocell?.....	03
5.	Wissenschaftliche Statements.....	05
6.	Weiterführende Literatur	06

1. Was ist Mechanotransduktion?

Mechanotransduktion beschreibt die Weiterleitung mechanischer Reize bzw. einen Vorgang, bei welchem ein extrakorporaler mechanischer Reiz in einer intrakorporalen biologischen Antwort resultiert (Cheng & Wang, 2015). Somit also unter anderem die Fähigkeit unseres Körpers, einwirkende Kräfte in ein elektrisches Signal umzuwandeln (Marshall & Lumpkin, 2012). Über 80% unserer Zellbausteine sind mechanosensitiv (Ingber, 2006). Dabei konnte gezeigt werden, dass physischer Input Zellen aktivieren kann, indem die mechanosensitiven Bausteine (z.B. fokale Adhäsionen) Signale ins Zellinnere weiterleiten (Ingber, 1997).

Hoch- und niederenergetische Stoßwellen werden bereits seit Jahrzehnten zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen eingesetzt. Der für die Anregung mannigfaltiger physiologischer Prozesse verantwortliche Mechanismus (z.B. Genexpression TGF-beta 1, Neovaskularisation, Anti-Inflammatorische Reaktion, Regulation von PCNA, Notarnicola & Moretti, 2012, Frairia & Berta, 2012), ist die Mechanotransduktion. Sie kann folglich Migration, Proliferation, Differenzierung, Wachstum und Apoptose von Zellen initiieren und eine zelluläre Umstrukturierung der extrazellulären Matrix bewirken (Bindungskräfte der Integrine bzw. fokalen Adhäsionen, d'Agostino et al., 2015).

Wang (2006) geht bereits Anfang der 2000er Jahre auf die Bedeutung der einzelnen Zellbestandteile für die Mechanotransduktion ein und liefert zahlrei-

che Belege seiner Hypothesen: „Note that there are many excellent reviews in the literature that focus on different types of cells, including cardiac fibroblasts (MacKenna et al., 2000), cardiac myocytes (Sadoshima and Izumo, 1997), smooth muscle cells (Osol, 1995), endothelial cells (Davies, 1995; Resnick and Gimbrone, 1995), bone cells (Duncan and Turner, 1995), lung cells (Liu and Post, 2000), and dermal fibroblasts (Silver et al., 2003a). Interested readers should consult these references for an in-depth understanding of the topic of cellular mechanotransduction mechanisms” (p.1573).



Quellen zum Nachlesen/Vertiefen:

- Berta, L., Fazzari, A., Ficco, A. M., Enrica, P. M., Catalano, M. G., Frairia, R. (2009). Extracorporeal shock waves enhance normal fibroblast proliferation in vitro and activate mRNA expression for TGF-beta1 and for collagen types I and III. *Acta Orthopædica*, 80(5):612-617.
- Cheng, J.H. & Wang, C.J. (2015). Biological mechanism of shockwave in bone. *Int J Surg*. 2015;24(Pt B): 143-146. doi:10.1016/j.ijsu.2015.06.059
- Ingber, D. E. (2006). Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *The FASEB Journal*, 20,811-27.
- Marshall, K.L., Lumpkin, E.A. (2012). The molecular basis of mechano-sensory transduction. *Adv Exp Med Biol*;739:142-155. doi:10.1007/978-1-4614-1704-0_9
- Wang, J. (2006). An introductory review of cell mechanobiology. *Biomech. Model. Mechnobiol.* 5:1-16.

2. Wodurch unterscheiden sich extrakorporale Stoßwellen (ESWT) und Mechanotransduktion?

ESWT beschreibt die Methode und Mechanotransduktion den Effekt z.B. ebendieser. Der Effekt wird bei ESWT durch frequenz- bzw. intensitätsabhängige Kraftübertragung mittels eines Schallkopfes hervorgerufen. So wird durch die Applikation eines mechanischen Reizes die Transduktion des Körpers bzw. der Zellen stimuliert. Dies hat zur Folge, dass Zellen aktiviert werden, indem diverse Prozesse in Gang gesetzt werden, wie im Folgenden beschrieben.

3. Welche Effekte sind wissenschaftlich evidenzbasiert?

Die Effekte, die einer Stimulation der Mechanotransduktion durch ESWT zugeschrieben werden umfassen:

- Steigerung der Immunabwehr (Reduktion der Leukozytendiapedese, weniger Zytokine, Interleukin und Chemokine > Reduktion der Entzündungsantwort des Körpers)
- eine Schmerzreduktion (über Stimulation der Analgetika und Nutzung des Gate-Control-Mechanismus)
- Ödem-, Schwellungs- und Entzündungsreduktion
- Genexpression (TGF-beta 1 / IGF1)
- Unterstützung des Knochenaufbaus (Stimulation der Osteoblastenaktivität, Förderung der Ausbreitung und Vermehrung)
- Neovaskularisation (Wundheilung)
- Bildung von Neurotransmittern (Stickstoffmonoxid)
- Tenozytenanregung und infolgedessen Aufbau kollagener Strukturen

Mechanotransduktion nimmt in der Immunabwehr eine wichtige Rolle ein: Für die Migration der Leukozyten durch die Gefäßwand sind Zell-Zell-Adhäsionen von großer Bedeutung (Kobayashi, 1995), die ihrerseits in Stärke und Qualität von Integrinen und Selektinen beeinflusst werden (Ingber, 2006, Takada et al., 2007). Dadurch, dass das Zusammenspiel aus Integrin-Clustern und Actomyosin-Apparat die Auf-

nahme chemotaktischer Signale ermöglicht, führen Chemokine die Leukozyten zu ihrem Migrationsort (Nourshargh & Alon, 2014). Zur Wanderung durch das Endothel werden die für die Mechanotransmission zuständigen Cadherine, somit die Adhäsion zwischen den einzelnen Zellen, reduziert (Ingber, 2006, Sun et al., 2016). Nach dieser Migration erfolgen Interaktionen mit anderen immunologisch relevanten Blutbestandteilen wie Makrophagen, T- & B-Lymphozyten und Thrombozyten (Scapini & Cassatella, 2014). Laut Jansen et al. (2017) können durch Stoßwellen die extrazelluläre Matrix und Zell-Adhäsionen versteift werden. Für die Migration der Leukozyten ist jedoch Gegenteiliges von Nöten (Nourshargh & Alon, 2014).

Die stoßwelleninduzierte Reduktion pro-inflammatorischer Zytokine oder Chemokine (Notarnicola & Moretti, 2012, Davis et al. 2009, Weihs et al., 2014), könnte ebenfalls zu einer verringerten Migration der Leukozyten führen. Zum einen, da möglicherweise die Zytokin-gesteuerte Zellapoptose reduziert wird. Zum anderen, da die mangelnde Aktivierung der Integrin-Komplexe durch eine verringerte Zyto- und Chemokinzahl eine Migration bzw. einen Aufbau der essentiellen Adhäsionen erschwert (Jansen et al., 2017, Sun et al., 2016). Integrine können jedoch auch durch mechanischen Stress aktiviert werden (Ingber, 2006), so dass die durch Mechanotransduktion potenziell angeregte Erhöhung hämatopoetischer Stammzellen (Lim et al., 2013, Suhr et al., 2013) eine erhöhte Blutleukozyten-Zahl zur Folge hätte und somit eine zahlenmäßig höhere Migration ermöglicht. Diese Prozesse sind noch nicht endgültig wissenschaftlich geklärt. Derartige Befunde verdeutlichen jedoch die Wichtigkeit einer funktionierenden Mechanotransduktion und untermauern realistische Szenarien für die Wichtigkeit der Stimulation der mechanosensitiven Zellbausteine und deren positive Auswirkungen.

Schmerzreduzierende Effekte lassen sich anhand zweier unterschiedlicher Mechanismen erklären: Zum einen besitzen Stoßwellen einen hyperstimulierenden Effekt auf Analgetika (Rompe et al., 1996). Die Stimulation peripherer endogener Nervenendungen und damit die Freisetzung endogener Morphine gilt bereits innerhalb der Akupunktur als eine der Ursachen für eine Schmerzreduktion (Sjölund et al., 1977, Flowerdew et al., 1997). Die Rolle einer übermäßigen Freisetzung der Substanz P (Maier et al.,

2003, Hausdorf et al., 2004), eines Neuropeptides, ist noch ungeklärt. Vermutlich führt die Reizung sensorischer Afferenzen zu einer Freisetzung und Aktivität als Neurotransmitter. Welchen Einfluss dies letztlich auf die Schmerz Wahrnehmung hat, ist bisher noch ungeklärt.

Zum anderen scheint die anerkannte Gate-Control-Theorie (Melsack & Wall, 1965) die Weiterleitung schmerzhafter Perzeptionen zu beeinträchtigen. Ein mechanischer Stimulus, der über A-beta Fasern weitergeleitet wird, unterbindet einen schmerzhaften Reiz durch Aktivierung eines hemmenden Neurons (das Tor für Schmerzen ist geschlossen). Dieses wirkt sich direkt reduzierend auf die Aktivität des Projektionsneurons aus und verringert/verhindert somit die Weiterleitung schmerzhafter Signale an den sensorischen Cortex. Die Ganzkörperstimulation bildet demnach eine sensorische Flut, der eine präferierte Aktivierung der A-beta Fasern folgt.



Quellen zum Nachlesen/Vertiefen:

- Jansen, K. A., Atherton, P. & Ballestrem, C. [2017]. Mechanotransduction at the cell-matrix interface. *Seminars in cell / developmental biology*, 71, 75-83. Doi: 10.1016/j.semcdb.2017.07.027.
- Matthews, B. D., Overby, D. R., Mannix, R., & Ingber, D. E. [2006]. Cellular adaptation to mechanical stress: role of integrins, Rho, cytoskeletal tension and mechanosensitive ion channels. *J. Cell Sci.*, 119(3), 508.
- Melzack R, Wall PD.: Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov 19;150 (699): 971-9.
- Notarnicola, A. & Moretti, B. [2012]. The biological effects of extracorporeal shock wave therapy (eswt) on tendon tissue. *Muscles, ligaments and Tendons Journal*, 2(1):33-7.
- Noursargh, S. & Alon, R. [2014]. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*, 41(5), 694-707. Doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.008.

4. Was wissen wir über evocell?

Die evocell Mechanotransduktionsliege wird aufgrund ihrer Energieübertragung als niederenergetisches Verfahren angesehen. Bisher existieren mehrere Abschlussarbeiten, eine klinische Studie und unterschiedliche Fachbeiträge zu dieser Behand-

lungsmethode sowie unzählige Erfahrungsberichte aus dem klinischen Alltag und dem Spitzensport. An klinischer Erfahrung unübertroffen ist gewiss die ärztliche Riege um Prof. Dr. Crevenna, Dr. Schaden und Dr. Gallei von der Universitätsklinik für Physikalische Medizin, Rehabilitation und Arbeitsmedizin in Wien, die die Liege bereits an mehreren tausend Patienten erfolgreich eingesetzt hat. Seit 2016 arbeitet auch Dr. Schneider vom Orthopädiezentrum Theresie mit evocell, hier überwiegend im Sport und im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen. Es existieren zwei Studien in Bezug auf die Beseitigung chronischer unterer Rückenbeschwerden, die evocell einen signifikant schmerzreduzierenden (gemessen anhand VAS, auch gegenüber klassischer Verfahren wie Fango oder ohne Intervention) Charakter zuschreiben (Haag et al., 2016, Crevenna et al., 2016). Wissenschaftliche Abschlussarbeiten (B. Sc.) an der Technischen Hochschule München konnten an sehr kleinen Stichproben (≤ 20) nur Trends in Bezug auf die Förderung der kurzfristigen Regenerationsfähigkeit nach sportlicher Belastung identifizieren (Laktat, Cortisol, Leukozyten). Eine Überprüfung dieser Ergebnisse anhand größerer Stichproben ist bis Ende 2021 zu erwarten.

Die behandelnden Ärzte berichten (anhand von Patientenberichten) von einer lockernden Wirkung auf Muskulatur und Gewebe sowie Schmerzreduktion. Das Nebenwirkungsspektrum beschränkt sich dabei auf seltene Übelkeit, leichten Schwindel oder geringe Kopfschmerzen (1 von 100). Anwendungsgebiete sind überwiegend Rückenschmerzen oder anders geartete Beschwerden des Muskulo-Skelettalen-Systems.

Im Spitzensport wird evocell überwiegend zur Regeneration bzw. Beschleunigung ebendieser angewendet, oftmals in Kombination mit physiotherapeutischen Verfahren (manuelle Therapie, Fango, KG). Die Athleten des Olympiastützpunkts Garmisch-Partenkirchen berichten im Zeitraum der letzten sieben Jahre Nutzung über folgende Effekte: Lockerung, Entspannung, erhöhter Blutkreislauf, Prickeln, bessere Dehnbarkeit und Schmerzreduktion. Als Nebeneffekte wurden leichter Schwindel und Kopfschmerz (1 aus 100) dokumentiert. Diese rein subjektiven Erfahrungsberichte der Anwender decken sich teilweise mit den bisher publizierten Erfahrungen und potenziellen Effekten von Stoßwellen im niederenergetischen Bereich.

evocell® II – Mechanotransduktion in der Wissenschaft

Demnach konnte durch Einsatz niederenergetischer Stoßwellen erfolgreich die Regeneration verletzter Sehnen der unteren Extremität (Tibia, Ferse & Achilles) sowie beschädigter Hautpartien unterstützt werden [Chen et al., 2004, Haupt & Chvapil, 1990, Rompe et al., 1996 und Rompe et al., 2010]. Hier wird unter anderem eine Proliferation PCNAs als potenzielle Folge der Genexpression TGF-β1 und IGF-1 im Rahmen der Zellregeneration beschrieben. Die geringe Flußdichte niederenergetischer Stoßwellen scheint ursächlich für das Fehlen sonstig publizierter destruktiver Effekte bisheriger Stoßwellen [Delius, 1994]. Scheinbar reichen die Stoßwellen evocells nicht aus, um Kavitationsblasen zu bilden. Hierdurch ist nicht mit einem Zertrümmerungseffekt zu rechnen, der überdies andere potenzielle Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen, und Gewebeschäden mit sich tragen kann [Delius, 1994]. Andererseits wird niederenergetischen Stoßwellen auch

eine Verbesserung myokardialer Ischämie, Neovaskularisation und eine Expression vaskulär endothelialer Wachstumsfaktoren nachgesagt [Ito et al., 2009].

Überdies sind ebenfalls positive Effekte auf die erektile Funktion [Vardi et al., 2012] sowie die durch Post-Prostatektomie bedingte Inkontinenz [Crevenna et al. 2016] dokumentiert.

Bemerkenswerterweise scheinen niederenergetische Stoßwellen sogar einen unterstützenden Effekt zur biologischen Fixation zementloser Implantate aufzuweisen [Rubin, 1984]. Offenbar scheint der applizierte mechanische Stress bei geringer Amplitude ebenfalls positive Auswirkungen auf die Osteoblastenaktivität aufzuweisen, wie es bereits bei intensiven Stoßwellen gezeigt werden konnte [Haupt et al., 1992].



Quellen zum Nachlesen/Vertiefen:

- Chen, Y.-J., Wang, C.-J., Yang, K. D., Kuo, Y.R., Huang, H.-C., Huang, Y.-T. et al. (2004). Extracorporeal shock waves promote healing of collagenase-induced Achilles tendinitis and increase TGF-beta1 and IGF-I expression. *Journal of Orthopaedic Research: official publication of the Orthopaedic Research Society*, 22 (4), 854-861.
- Cho, W.; Kim, S.; Jeong, M.; Park, Y.M. Shockwaves Suppress Adipocyte Differentiation via Decrease in PPARγ. *Cells* 2020, 9, 166.
- Haupt, G., & Chvapil, M. (1990). Effect of shock waves on the healing of partial thickness wounds in piglets. *Journal of Surgical Research*, 49(1), 45-8.
- Rompe, J.D., Hopf, C., Nafe, B., & Bürger, R. (1996). Low-energy extracorporeal shock wave therapy for painful heel: a prospective controlled single-blind study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*; 115(2),75-9.
- Rubin, C. T. & McLeod, K. J., (1984). Promotion of bony ingrowth by frequency-specific, low-amplitude mechanical strain. *ClinOrthopRelat Res*, 298,165-74.

FAKTEN RUND UM MECHANOTRANSDUKTION

- Über 80% unserer Zellbausteine sind mechanosensitiv
- Zellen lassen sich rein mechanisch aktivieren
- Die ECM strukturiert sich ständig neu
- Mechanotransduktion erhöht die Kommunikationsfähigkeit von Zellen
- Mechanotransduktion erhöht die Sensibilität von Zellen (mechanische Vorspannung, d'Agostino et al., 2015)
- Moleküle lassen sich energetisch verändern allein durch deren räumliche Anordnung (Konformation)
- Eine gestörte Mechanotransduktion wird als Ursache oder Folge von Krankheiten gesehen (z.B. Aneurysmen, Atherosklerose, Osteoporose, Muskeldystrophien, Kardiomyopathien, Heydemann & McNally, 2007; Tietse et al., 2020; Gimbrone et al., 2000)
- Niederenergetische Stoßwellen haben ebenso einen stimulativen Effekt, wie die aktuell verwendeten hochenergetischen (radial/fokussiert)

5. Wissenschaftliche Statements

“As an example, neurotransmitter release from motor nerve terminals can be detected within 10–20 msec after cell surface integrins are mechanically stressed.”

Chen, B.M. & Grinnell, A.D. (1995). Integrins and modulation of transmitter release from motor nerve terminals by stretch. *Science* 269:1578–1580, pmid:7667637. Link zu pubmed: <https://science.sciencemag.org/content/269/5230/1578>

„Mechanotransduktion erhöht die Sensibilität von Zellen (mechanische Vorspannung) und kann wichtige Zellfunktionen wie Migration, Proliferation, Differenzierung sowie den programmierten Zelltod, die Apoptose beeinflussen.“

d’Agostino, M. C., Craig, K., Tibalt, E. & Respizzi, S. (2015): Shock wave as biological therapeutic tool: From mechanical stimulation to recovery and healing, through mechanotransduction. In: *International journal of surgery* (London, England) 24 (Pt B), S. 147–153. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.11.030. Link zu Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26612525/>

„Vinculin liegt in einer inaktiven Konformation vor und wird z.B. durch Phosphorylierung konformationell aktiviert.“

Flad, V. (2015). Phosphorylierung von Vinculin und Kraftübertragung in zellulären fokalen Adhäsionen (Dissertation). Universität Erlangen-Nürnberg. Link zu Volltext: https://opus4.kobv.de/opus4-fau/files/6491/Dissertation_Vera+Flad.pdf

„Zellen reagieren auf Zugkräfte an der ECM. Zugkräfte können Genexpression oder weitere intrazelluläre Prozesse wie das Zellüberleben oder die Bewegungsgeschwindigkeit der Zellen beeinflussen.“

Humphrey, J.D., Dufresne, E.R. & Schwartz, M.A. (2014). Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*;15(12):802-812. doi:10.1038/nrm3896. Link zu Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25355505/>

„Mechanical signals, therefore, may be integrated with other environmental signals and transduced into a biochemical response through force-dependent changes in scaffold geometry or molecular mechanics.“

Ingber, D. E. (1997). Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. *Annu. Rev. Physiol.*, 59(1), 575–599. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.59.1.575>. link zur Quelle: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.physiol.59.1.575>

„Über 80% aller Zellbausteine sind sensitiv für mechanische Reize.“

Ingber, D. E. (2006). Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *The FASEB Journal*, 20, 811–27. Link zu Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675838/>

„Consequently, defects in mechanotransduction—often caused by mutations or misregulation of proteins that disturb cellular or extracellular mechanics—are implicated in the development of a wide array of diseases, ranging from muscular dystrophies and cardiomyopathies to cancer progression and metastasis. Jaalouk & Lammerding provide detailed information about the biological components of mechanotransduction (box 1).“

Jaalouk, D. E., & Lammerding, J. (2009). Mechanotransduction gone awry. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10, 63–73 (Januar 2009). Link zu Volltext: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668954/pdf/nihms98005.pdf>

„Talin und Vinculin, die auf der Cytoplasmaseite der Zellmembran zu finden sind essenziell für die Mechanotransduktion.“

Jansen, K.A., Atherton, P. & Ballestrem, C. (2017). Mechanotransduction at the cell-matrix interface. *Semin Cell Dev Biol*;71:75-83. doi:10.1016/j.semcdb.2017.07.027 Link zu pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754442/>

evocell® II – Mechanotransduktion in der Wissenschaft

“In principle, the articles presented in this book prove that the issue of mechanoelectric feedback considering transformation of mechanical signals into electrical one has grown into a global field of investigating with special respect to the pathways activated by stretch.”

Kamkin A. & Kiseleva I., [2005]. Mechanosensitivity of Cells from Various Tissues. Moscow: Academia. Link zu pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7493/>

“In conclusion, on the basis of our data and the proposed model, we suggest that connective tissue cells can coordinate their responses to mechanical forces through adherens junctions. These junctions mediate the activation of stretch-activated ion channels and subsequently facilitate the reorganization of actin filaments.”

Ko, K. S., Arora, P. D., & McCulloch, C. A. [2001]. Cadherins mediate intercellular mechanical signaling in fibroblasts by activation of stretch-sensitive calcium-permeable channels. The Journal of Biological Chemistry, 276, 35967–35977. Link zu Volltext: <https://www.jbc.org/content/276/38/35967.full.pdf>

“Results indicate that cells and nuclei are literally built to respond directly to mechanical stresses applied to cell surface receptors, such as integrins. Other types of adhesion receptors that couple to the CSK (e.g., cadherins) may exhibit similar behavior. The demonstration of direct mechanical linkages throughout living cells raises the possibility that regulatory information, in the form of mechanical stresses or vibrations, may be rapidly transferred from these cell surface receptors to distinct structures in the cell and nucleus”

Maniotis, A. J., Chen, C. S., & Ingber, D. E. [1996]. Demonstration of mechanical connections between integrins, cytoskeletal filaments, and nucleoplasm that stabilize nuclear structure. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94(3), 849–854. Link zu Volltext: <https://www.pnas.org/content/94/3/849>.

“Zellen lassen sich rein mechanisch aktivieren. Ionenkanäle können durch Krafteinwirkung geöffnet werden. Dadurch ist der Ionenaustausch durch die Zellmembran und damit die Umwandlung eines mechanischen Signals möglich.”

Marshall, K.L., Lumpkin, E.A. [2012]. The molecular basis of mechanosensory transduction. Adv Exp Med Biol; 739:142-155. doi:10.1007/978-1-4614-1704-0_9 Link zu Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22399400/>

“Cells use multiple mechanisms to sense and respond to static and dynamic changes in the level of mechanical stress applied to integrins. (immediate viscoelastic response, early adaptive pulse-to-pulse attenuation, later adaptive cell stiffening/static stress, large-scale repositioning.”

Matthews, B. D., Overby, D. R., Mannix, R., & Ingber, D. E. [2006]. Cellular adaptation to mechanical stress: role of integrins, Rho, cytoskeletal tension and mechanosensitive ion channels. J. Cell Sci., 119(3), 508. Link zu Volltext: <https://jcs.biologists.org/content/joces/119/3/508.full.pdf>

“Knochen können mechanische Signale detektieren und ebenfalls in biologische Signale umsetzen wodurch der Knochen Auf- und Umbau beeinflusst wird: „Finally, we summarize the published data on bone cell accommodation, whereby bone cells stop responding to mechanical signaling events. Collectively, these data highlight the complex yet finely orchestrated process of mechanically regulated bone homeostasis.”

Robling, A. G., & Turner, C. H. [2009]. Mechanical Signaling for Bone Modeling and Remodeling. Critical reviews in eukaryotic gene expression, 19(4), 319–338. Link zu Volltext: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743123/pdf/nihms-281049.pdf>

evocell® II – Mechanotransduktion in der Wissenschaft

„Extrakorporale Stoßwellentherapie können durch eine Hyperstimulation von Analgetika für eine signifikante Schmerzlinderung bei einer Epicondylitis lateralis (Rompe, Hope, Küllmer, Heine & Bürger, 1996; Thiel, 2001; Yu, Junger, Yuan, Jin, Zhao, Zheng, Zeng & Liu, 2010) sowie auch bei einer Tendinitis in der Achillessehne (Chen, Y.-J., Wang, Yang, Kuo, Huang, Huang, Sun & Wang, 2004) oder einer kalzifizierten Schulter verantwortlich gemacht werden.“

Rompe, J. D., Hope, C., Küllmer, K., Heine, J. & Bürger, R. (1996). Analgesic effect of extracorporeal shock-wave therapy on chronic tennis elbow. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 78 (2), 233-237. Link zu pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8666632/>

„Mechanical transduction „is essential to the survival of both cells and higher organisms“.“

Sachs, F (1988). Mechanical transduction in biological systems. Crit Rev Biomed Eng;16(2):141-169. Link zu pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2460290/>

“During mechanotransduction, force allosterically alters the functions of mechanosensitive proteins within adhesions to elicit biochemical signals that regulate both rapid responses in cellular mechanics and long-term changes in gene expression. Integrin-mediated mechanotransduction plays important roles in development and tissue homeostasis, and its dysregulation is often associated with diseases.”

Sun, Z., Guo, S.S. & Fässler, R. (2016). Integrin-mediated mechanotransduction. J Cell Biol;215(4):445-456. doi:10.1083/jcb.201609037. Link zu pubmed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27872252/>

„Eine gestörte Mechanotransduktion wird als Ursache oder Folge von Krankheiten gesehen (z.B. Aneurysmen, Atherosklerose).“

Tietze, S., Hofmann, A., Wolk, S. & Reeps, C. (2020). Grundlagen der zellulären Mechanotransduktion. Gefäßchirurgie;25,244-8. Link zur Quelle: <https://link.springer.com/journal/772/volumes-and-issues/25-4>.

„While the major focus in the search for mechanosensory units has been on membrane proteins such as ion channels, integrins, and associated cytoplasmic complexes, a multimodular design of tandem repeats of various structural motifs is ubiquitously found among extracellular matrix proteins, as well as cell adhesion molecules, and among many intracellular players that physically link transmembrane proteins to the contractile cytoskeleton.“

Vogel, V. (2006). Mechanotransduction involving multimodular proteins: Converting Force into Biochemical Signals. Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct., 35(1), 459-488. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.35.040405.102013> Link zu Volltext: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.biophys.35.040405.102013>

“These results suggest that integrins act as mechanoreceptors and transmit mechanical signals to the cytoskeleton. Mechanotransduction, in turn, may be mediated simultaneously at multiple locations inside the cell through force-induced rearrangements within a tensionally integrated cytoskeleton.”

Wang, N., Butler, J. P., & Ingber, D. E. (1993). Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science*, 260(5111), 1124. <https://doi.org/10.1126/science.7684161>. Link zu Volltext: <https://science.sciencemag.org/content/260/5111/1124>

“We found cortical bone adaptation to mechanical loading to increase with increasing loading frequency up to 5-10 Hz and to plateau with frequencies beyond 10 Hz.”

Warden, S. J. & Turner, C. H., (2004). Mechanotransduction in cortical bone is most efficient at loading frequencies of 5-10 Hz. *Bone*,34,261-70. Link zu pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14962804/>

“Quantitative measurements of both static and dynamic mechanical behaviors in cells also were consistent with specific a priori predictions of the tensegrity model. These findings suggest that tensegrity represents a unified model of cell mechanics that may help to explain how mechanical behaviors emerge through collective interactions.”

Wang, N., Naruse, K., Stamenović, D., Fredberg, J. J., Mijailovich, S. M., Tolić-Nørrelykke, I. M., . . . Ingber, D. E. (2001). Mechanical behavior in living cells consistent with the tensegrity model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(14), 7765–7770. <https://doi.org/10.1073/pnas.141199598>. Link zu Quelle <https://europepmc.org/article/med/11438729>

“The results demonstrate that shear stress and vascular smooth muscle cells promote endothelial differentiation of EPCs via activation of Akt, which provide a new insight to clinical application on the regeneration of the vascular endothelium.”

Ye, C., Bai, L., Yan, Z.-Q., Wang, Y.-H., & Jiang, Z.-L. (2008). Shear stress and vascular smooth muscle cells promote endothelial differentiation of endothelial progenitor cells via activation of Akt. *Clinical Biomechanics*, 23, S118-S124. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2007.08.018>. Link zur Quelle: [https://www.clinbiomech.com/article/S02680033\(07\)00173-8/abstract](https://www.clinbiomech.com/article/S02680033(07)00173-8/abstract).

„Over a period of 6 weeks after starting treatment, the patient regained continence (usage of 1 safety pad).“

Crevenna R, Cenik F, Margreiter M, Marhold M, Komanadj TS, Keilani M (2016). Whole body vibration therapy on a treatment bed as additional means to treat postprostatectomy urinary incontinence. *Wie Med Wochenschr*, 167:139-141, DOI 10.1007/s10354-016-0469-7

evocell® II – Mechanotransduktion in der Wissenschaft

6. Weiterführende Literatur

evocell:

- Crevenna R, Cenik F, Margreiter M, Marhold M, Komanadj TS, Keilani M (2016). Whole body vibration therapy on a treatment bed as additional means to treat postprostatectomy urinary incontinence. *Wie Med Wochenschr*, 167:139-141, DOI 10.1007/s10354-016-0469-7
- Fellingner, E. (2016). Effekte einer Stoßwellentherapie auf ausgewählte Parameter bei Patienten mit idiopathischen Schmerzen im Lendenwirbelbereich. Abschlussarbeit (B.Sc.) an der Technischen Universität München. Lehrstuhl für Konservative und Rehabilitative Orthopädie: Dr. T. Brauner.
- Guggemos, S. (2017). Auswirkung der Mechanotransduktion auf die kurzfristige Regeneration im Sport. Abschlussarbeit (B.Sc.) an der Technischen Universität München. Lehrstuhl für Trainingswissenschaft und Sportinformatik: Prof. M. Lames.
- Haag, T., Fellingner, E., Handel, M., Beckmann, C. & Schneider, C. (2016). Extracorporeal shock wave induced mechanical transduction for the treatment of low back pain – a randomized controlled trial. *International Journal of Engineering Research & Science*, 2, 144-9.
- Luginbuehl H, Lehmann C, Gerber R, et al. Continuous versus intermittent stochastic resonance whole body vibration and its effect on pelvic floor muscle activity. *NeuroUrol Urodyn*. 2012;31(5):683-7.
- Maehr B, Keilani M, Wiltshcke C, et al. Cancer rehabilitation in Austria-aspects of Physical Medicine and Rehabilitation. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(1-2):39-43.
- Pfefferkorn, M. (2020). Evaluation des Einflusses mechnotransduktiver Stoßwellenbehandlung auf die Immunabwehr nach Belastung. Abschlussarbeit (B.Sc.) an der Technischen Universität München. Lehrstuhl für Trainingswissenschaft und Sportinformatik: Prof. M. Lames.
- Pilotstudie (EK-Nr. 1593/2015) der Meduni Wien: Wissenschaftliche Untersuchung der Akzeptanz, Effektivität und Effizienz einer Schmerzbehandlung mit der medizinischen Ganzkörperliege mit biomechanischer Wellentechnologie an 200 Probanden [Rückenschmerz].
- Schuster, C. (2019). Der Einfluss von Stoßwellen auf die Cortisolproduktion. Abschlussarbeit (B.Sc.) an der Technischen Universität München. Lehrstuhl für Trainingswissenschaft und Sportinformatik: Prof. M. Lames.
- Stania M, Chmielewska D, Kwaśna K, et al. Bioelectrical activity of the pelvic floor muscles during synchronous whole-body vibration – a randomized controlled study. *BMC Urol*. 2015, 15, 107.
- Vom Brocke, J. (2015). Der Regenerationsprozess und dessen Optimierung bei männlichen Athleten des Landeskaders Ski Alpin: Fahrradergometer vs. Ganzkörperstoßwelle – Ein Vergleich. Abschlussarbeit (B.Sc.) an der Hochschule Fresenius. Fachbereich Gesundheit Physiotherapie: M. Zwiorek.
- Wissenschaftlicher Kongressbeitrag Prof. R. Crevenna Gesellschaft zur Erforschung onkologischer rehabilitativer Grundlagen 2017

Mechanotransduktion:

- Frairia, R. & Berta, L. (2012). Biological effects of extracorporeal shock waves on fibroblasts. A review. *Muscles Ligaments Tendons J*, 1(4), 138-47.
- Gillespie, P. G., & Müller, U. (2009). Mechanotransduction by Hair Cells: Models, Molecules, and Mechanisms. *Cell*, 139(1), 33-44. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.010>.
- Ingber, D. E. (1993). The riddle of morphogenesis: A question of solution chemistry or molecular cell engineering? *Cell*, 75(7), 1249-1252. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90612-T](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90612-T).
- Ingber, D. E. (1997). Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. *Annu. Rev. Physiol.*, 59(1), 575-599. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.59.1.575>
- Ingber, D. E. (2006). Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *The FASEB Journal*, 20, 811-27.
- Jaalouk, D. E., & Lammerding, J. (2009). Mechanotransduction gone awry. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10, 63-73 (Januar 2009).
- Jansen, K. A., Atherton, P. & Ballestrem, C. (2017). Mechanotransduction at the cellmatrix interface. *Seminars in cell / developmental biology*, 71, 75-83. Doi: 10.1016/j.semcdb.2017.07.027.
- Kamkin A. & Kiseleva I., (2005). *Mechanosensitivity of Cells from Various Tissues*. Moscow: Academia.
- Ko, K. S., Arora, P. D., & McCulloch, C. A. (2001). Cadherins mediate intercellular mechanical signaling in fibroblasts by activation of stretch-sensitive calcium-permeable channels. *The Journal of Biological Chemistry*, 276, 35967-35977.
- Kobayashi, K. (1995). Adhesion molecules and leukocyte functions. *Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology*, 43(7), 665-8.
- Lim, W. F., Inoue-Yokoo, T., Tan, K. S., Lai, M. I. & Sugiyama, D. (2013). Hematopoietic cell differentiation from embryonic and induced pluripotent stem cells. *Stem cell research & therapy*, 4(3), 71. Doi: 10.1186/scrt222.
- Maniotis, A. J., Chen, C. S., & Ingber, D. E. (1996). Demonstration of mechanical connections between integrins, cytoskeletal filaments, and nucleoplasm that stabilize nuc-

evocell® II – Mechanotransduktion in der Wissenschaft

- lear structure. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94(3), 849–854.
- Matthews, B. D., Overby, D. R., Mannix, R., & Ingber, D. E. (2006). Cellular adaptation to mechanical stress: role of integrins, Rho, cytoskeletal tension and mechanosensitive ion channels. *J. Cell Sci.*, 119(3), 508.
 - Noursargh, S. & Alon, R. (2014). Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*, 41(5), 694-707. Doi; 10.1016/j.immuni.2014.10.008.
 - Orhan, Z., Cam, K., Alper, M., Ozturan, K. (2004). The effects of extracorporeal shock waves on the rat Achilles tendon: is there a critical dose for tissue injury? *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 124(9): 631-635.
 - Robling, A. G., & Turner, C. H. (2009). Mechanical Signaling for Bone Modeling and Remodeling. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, 19(4), 319–338.
 - Rompe, J. D., Cacchio, A., Furia, J. P., Maffulli, N. (2009). Low-Energy Extracorporeal Shock Wave Therapy as a Treatment for Medial Tibial Stress Syndrome. *American Journal of Sports Medicine*, 38, 125.
 - Rubin, C. T. & McLeod, K. J., (1984). Promotion of bony in-growth by frequency-specific, low-amplitude mechanical strain. *ClinOrthopRelat Res*, 298, 165-74.
 - Scapini, P. & Cassatella, M. A. (2014). Social networking of human neutrophils within the immune system. *Blood*, 124(5), 710-9. Doi: 10.1182/blood-2014-03-453217.
 - Sukharev, S., & Corey, D. P. (2004). Mechanosensitive Channels: Multiplicity of Families and Gating Paradigms. *Sci. STKE*, 2004(219), re4. <https://doi.org/10.1126/stke.2192004re4>.
 - Takada, Y., Ye, X. & Simon, S. (2007). The integrins. *Genome biology*, 8(5), 215. Doi: 10.1186/gb-2007-8-5-215.
 - Uhlig, S. (2002). Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 282(5), L892. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00124.2001>.
 - Vogel, V. (2006). MECHANOTRANSDUCTION INVOLVING MULTIMODULAR PROTEINS: Converting Force into Biochemical Signals. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 35(1), 459–488. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.35.040405.102013>.
 - Wang, N., Butler, J. P., & Ingber, D. E. (1993). Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science*, 260(5111), 1124. <https://doi.org/10.1126/science.7684161>.
 - Wang, N., Naruse, K., Stamenović, D., Fredberg, J. J., Mijailovich, S. M., Tolić-Nørrelykke, I. M., Ingber, D. E. (2001). Mechanical behavior in living cells consistent with the tensegrity model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(14), 7765–7770. <https://doi.org/10.1073/pnas.141199598>
 - Warden, S. J. & Turner, C. H., (2004). Mechanotransduction in cortical bone is most efficient at loading frequencies of 5-10 Hz. *Bone*, 34, 261-70.
 - Ye, C., Bai, L., Yan, Z.-Q., Wang, Y.-H., & Jiang, Z.-L. (2008). Shear stress and vascular smooth muscle cells promote endothelial differentiation of endothelial progenitor cells via activation of Akt. *Clinical Biomechanics*, 23, S118-S124. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2007.08.018>.
 - Zhang, Y., Gao, F., Popov, V. L., Wen, J. W., & Hamill, O. P. (1999). Mechanically gated channel activity in cytoskel-eton-deficient plasma membrane blebs and vesicles from *Xenopus* oocytes. *The Journal of Physiology*, 523, 117–130. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00117.x>

Extrakorporale Stoßwellen:

- Abrahamsson, S. O. (1997). Similar effects of recombinant human insulinlike growth factor-1 and 2 on cellular activities in flexor tendons of young rabbits: experimental studies in vitro. *Journal of Orthopedic Research*, 15, 256-62.
- Aschermann, I., Noor, S., Venturelli, S., Sinnberg, T., Mnich, C. D. & Busch, D. (2017). Extracorporeal Shock Waves Activate Migration, Proliferation and Inflammatory Pathways in Fibroblasts and Keratinocytes, and Improve Wound Healing in an Open-Label, Single-Arm Study in Patients with Therapy-Refractory Chronic Leg Ulcers. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 41(3), 890-906. Doi: 10.1159/000460503.
- Banes, A. J., Horesovsky, G., Larson, C., Tsuzaki, M. (1999). Mechanical load stimulates expression of novel genes in vivo and in vitro in avian flexor tendon cells. *Osteoarthritis Cartilage*, 7, 141-53.
- Berta, L., Fazzari, A., Ficco, A. M., Enrica, P. M., Catalano, M. G., Frairia, R. (2009). Extracorporeal shock waves enhance normal fibroblast proliferation in vitro and activate mRNA expression for TGF-beta1 and for collagen types I and III. *Acta Orthopædica*, 80(5):612-617.
- Bosch, G., Lin, Y. L., van Schie, H. T., van De Lest, C. H., Barneveld, A., van Weeren, P. R. (2007). Effect of extracorporeal shock wave therapy on the biochemical composition and metabolic activity of tenocytes in normal tendinous structures in ponies. *Equine Veterinary Journal*, 39(3):226-231.
- Caminoto, E. H., Alves, A. L., Amorim, R. L., Thomassian, A., Hussni, C.A., Nicoletti, J. L. (2005). Ultrastructural and immunocytochemical evaluation of the effects of extracorporeal shock wave treatment in the hind limbs of horses

evocell® II – Mechanotransduktion in der Wissenschaft

- with experimentally induced suspensory ligament desmitis. *American Journal of Veterinary Research*, 66(5),892-6.)
- Chaussy, C., Brendel, W., & Schmiedt, E. (1980). Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *The Lancet*, 316(8207), 1265–1268. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)92335-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92335-1).
- Chaussy, C., Schmiedt, E., Jocham, D., Brendel, W., Forssmann, B., & Walther, V. (1982). First Clinical Experience with Extracorporeally Induced Destruction of Kidney Stones by Shock Waves. *The Journal of Urology*, 417–420. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.10.104>
 - d'Agostino, M. C.; Craig, K.; Tibalt, E.; Respizzi, S. (2015): Shock wave as biological therapeutic tool: From mechanical stimulation to recovery and healing, through mechanotransduction. In: *International journal of surgery* (London, England) 24 (Pt B), S. 147–153. DOI: 10.1016/j.ijso.2015.11.030.
 - Dahmen, G. P., Meiss, L., Nam, V. C., Franke, R., & Gonchars, V. (1992). Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) im knochenahnen Weichteilbereich an der Schulter.: Erste Therapieergebnisse. *Extracta Orthop.* (15), 25.
 - Davis, T. A., Stojadinovic, A., Anam, K., Amare, M., Naik, S., Peoples, G. E. et al. (2009). Extracorporeal shock wave therapy suppresses the early proinflammatory immune response to a severe cutaneous burn injury. *International Wound Journal*, 6(1), 11–21. Doi: 10.1111/j.1742-481X.2008.00540.x.
 - Flowerdew MW, Gadsby JG. A review of the treatment of chronic low back pain with acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation. *Complementary Therapies in Medicine*. 1997;5(4):193–201.
 - Folberth, W., Köhler, G., Rohwedder, A., & Matura, E. (1992). Pressure distribution and energy flow in the focal region of two different electromagnetic shock wave sources. *The Journal of stone disease*, 4(1), 1–7.
 - Gerdesmeyer, L. (Ed.). (2004). *Extrakorporale Stosswellentherapie: Schwerpunkt radiale Technologie - Grundlagen - klinische Ergebnisse*. Norderstedt: Books on Demand.
 - Gerdesmeyer, L., Maier, M., Haake, M., & Schmitz, C. (2002). Physical and technical principles of shock wave therapy. *Der Orthopäde*, 31(7), 610–617. <https://doi.org/10.1007/s00132-002-0319-8>
 - Graf, J. (1989). Die Wirkung hochenergetischer Stoßwellen auf Knochen und Weichteilgewebe. Ruhr-Universität, Bochum.
 - Haupt, G., & Chvapil, M. (1990). Effect of shock waves on the healing of partialthickness wounds in piglets. *Journal of Surgical Research*, 49(1), 45–48. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(90\)90109-F](https://doi.org/10.1016/0022-4804(90)90109-F).
 - Haupt, G., Haupt, A., Ekkernkamp, A., Gerety, B., & Chvapil, M. (1992). Influence of shock waves on fracture healing. *Urology*, 39(6), 529–532. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(92\)90009-L](https://doi.org/10.1016/0090-4295(92)90009-L).
 - Hausdorf, J., Schmitz, C., Averbek, B. & Maier, M. (2004). Molekulare Grundlagen zur schmerzvermittelnden Wirkung extrakorporaler Stoßwellen. *Der Schmerz*, 6
 - Häusler, E., & Kiefer, W. (1971). Anregung von Stoßwellen in Flüssigkeiten durch Hochgeschwindigkeitswassertropfen. *Verband Dtsch Physikal Gesellschaft*, 6, 786.
 - Iro, H., Zenk, J., Waldfahrer, F., & et al. (1998). Extracorporeal shock wave lithotripsy of parotid stones. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 107, 860–864.
 - Kerstin Birte Neumann. (2012). *Untersuchung der Wirkung Extrakorporaler Stoßwellentherapie auf die Haut. Effekte der Mechanotransduktion auf Fibroblasten invitro und Analyse von Hautveränderungen invivo* (Dissertation). Universität Hamburg, Hamburg.
 - Krause, H. (1997). *Physik und Technik medizinischer Stoßwellensysteme. Extrakorporale Stosswellentherapie*. London, etc: Chapman and Hall, 18, 15–34.
 - Maier M, Averbek B, Milz S, Refior HJ, Schmitz C (2003) Substance P and prostaglandin E2 release after shock wave application to the rabbit femur. *Clin Orthop Relat Res* 2003: 237–45.
 - Melzack R, Wall PD.: Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov 19;150 (699): 971–9.
 - Notarnicola, A. & Moretti, B. (2012). The biological effects of extracorporeal shock wave therapy (eswt) on tendon tissue. *Muscles, ligaments and Tendons Journal*, 2(1):33–7.
 - Rassweiler, J. J., Renner, C., Chaussy, C., & Thüroff, S. (2001). Treatment of Renal Stones by Extracorporeal Shock-wave Lithotripsy. *European Urology*, 39(2), 187–199.
 - Rohringer, S., Holthöner, W., Hackl, M., Weihs, A. M., Rünzler, D. et al., (2014). Molecular and Cellular Effects of In Vitro Shockwave Treatment on Lymphatic Endothelial Cells. *PLoS ONE* 9(12).
 - Romeo, Pietro; Lavanga, Vito; Pagani, Davide; Sansone, Valerio (2014): Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review. In: *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 23 (1), S. 7–13. DOI: 10.1159/000355472.
 - Rompe, J. D., Hopf, C., Küllmer, K., Heine, J. & Bürger, R. (1996). Analgesic effect of extracorporeal shock-wave therapy on chronic tennis elbow. *J Bone Joint Surg*, 78, 233–7.
 - Rompe, J. D., Kirkpatrick, C. J., Kullmer, K., Schwitalle, M., Krischnek, O. (1998). Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis: A sonographic and histological study. *British Editorial Society of Bone and Joint Surgery*, 80-B: 546–552.
 - Sauerbruch, T., Delius, M., Paumgartner, G., Holl, J., Wess, O., Weber, W. ... , Brendel, W. (1986). Fragmentation of Gallstones by Extracorporeal Shock Waves. *N Engl J Med*, 314(13), 818–822. <https://doi.org/10.1056/NEJM198603273141304>.

evocell® II – Mechanotransduktion in der Wissenschaft

- Sauerbruch, T., Holl, J., Sackmann, M., Werner, R., Wotzka, R., & Paumgartner, G. (1987). Disintegration of a Pancreatic Duct Stone with Extracorporeal Shock Waves in a Patient with Chronic Pancreatitis. *Endoscopy*, 19(05), 207–208. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1018284>.
- Sjölund, B., Terenius, L. & Eriksson, M. (1977). Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electroacupuncture. *Acta Physiol Scand*. 1977 Jul; 100(3):382-4.
- Suhr, F., Delhasse, Y., Bungartz, G., Schmidt, A., Pfannkuche, K. & Bloch, W. (2013). Cell biological effects of mechanical stimulations generated by focused extracorporeal shock wave applications on cultured human bone marrow stromal cells. *Stem cell research*, 11(2), 951-64. Doi: 10.1016/j.scr.2013.05.010.
- Thiele, R. (2000). Effects of extracorporeal shock wave therapies on the skeleton. *Trauma und Berufskrankheit*, 2(3), S324-S332. <https://doi.org/10.1007/PL00014940>.
- Wang, C.-J. (2003). An Overview of Shock Wave Therapy in Musculoskeletal Disorders. *Chang Gung Medical Journal*, 26, 220-30.
- Wang, C. J., Wang, F. S., Yang, K. D., Huang, C. S., Hsu, C. C., Yang, L. C. (2003). Shock wave therapy induced neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *Journal of Orthopedic Research*, 21, 984-9.
- Weihs, A. M., Fuchs, C., Teuschl, A. H., Hartinger, J., Slezak, P., Mittermayr, R., et al. (2014). Shock wave treatment enhances cell proliferation and improves wound healing by ATP release-coupled extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation. *J Biol Chem*. 289(39), 27090-104. Doi: 10.1074/jbc.M114.580936.
- Wess, Othmar J. (2008): A neural model for chronic pain and pain relief by extracorporeal shock wave treatment. In: *Urological research* 36 (6), S. 327–334. DOI: 10.1007/s00240-008-0156-2.
- Yang, G., Luo, C., Yan, X., Cheng, L., Chai, Y., (2011). Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Incisional Wound Healing in Diabetic Rats. *Tohoku J Exp Med*, 225, 285-92.
- Delius, M. (1994). Medical applications and bioeffects of extracorporeal shock waves. *Shock Waves*; 4(2), 55-72.
- Haupt, G., & Chvapil, M. (1990). Effect of shock waves on the healing of partialthickness wounds in piglets. *Journal of Surgical Research*, 49(1), 45-8. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(90\)90109-f](https://doi.org/10.1016/0022-4804(90)90109-f).
- Ito, K. & Fukumoto, Y., Shimokawa, H. (2009). Extracorporeal Shock Wave Therapy as a New and Non-invasive Angiogenic Strategy. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 219. 1-9. 10.1620/tjem.219.1.
- Rompe, J.D., Cacchio, A., Furia, J.P. & Maffulli, N. (2010). Low-energy extracorporeal shock wave therapy as a treatment for medial tibial stress syndrome. *Am J Sports Med*;38(1):125-132. doi:10.1177/0363546509343804
- Rompe, J.D., Hopf, C., Nafe, B., & Bürger, R. (1996). Low-energy extracorporeal shock wave therapy for painful heel: a prospective controlled single-blind study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*; 115(2),75-9.
- Rubin, C. T. & McLeod, K. J., (1984). Promotion of bony ingrowth by frequency-specific, low-amplitude mechanical strain. *ClinOrthopRelat Res*,298,165-74.
- Vardi, Y., Appel, B., Kilchevsky, A. & Gruenwald, I. (2012). Does Low Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy Have a Physiological Effect on Erectile Function? Short-Term Results of a Randomized, Double-Blind, Sham Controlled Study. *The Journal of Urology*;187(5);1769-75.

Niederenergetische Stoßwellen

- Chen, Y.-J., Wang, C.-J., Yang, K. D., Kuo, Y.-R., Huang, H.-C., Huang, Y.-T. et al. (2004). Extracorporeal shock waves promote healing of collagenase-induced Achilles tendinitis and increase TGF-beta1 and IGF-I expression. *Journal of Orthopaedic Research: official publication of the Orthopaedic Research Society*, 22 (4), 854-861. doi: 10.1016/j.orthres.2003.10.013.
- Cho, W.; Kim, S.; Jeong, M.; Park, Y.M. Shockwaves Suppress Adipocyte Differentiation via Decrease in PPARγ. *Cells* 2020, 9, 166.