



Doctoral Thesis

Relationship between load-induced fluid flow, local architecture, and remodeling behavior of bone tissue

Author(s):

Tami, Andrea E.G.

Publication Date:

2002

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004470536> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 14775

**Relationship between Load-Induced Fluid Flow,
Local Architecture, and Remodeling Behavior
of Bone Tissue**

DISSERTATION
for the degree of
DOCTOR OF THE TECHNICAL SCIENCES
of the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ZURICH, SWITZERLAND

presented by

ANDREA E.G. TAMI

Dipl. Masch.-Ing. ETH Zürich

born on August 27, 1974
citizen of Mugena (TI), Switzerland

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Peter Niederer, Examiner
Prof. Dr. Melissa L. Knothe Tate, Co-examiner
Prof. Dr. Erich Schneider, Co-examiner

2002

ABSTRACT

Traditional theory of functional adaptation is based on the response of bone cells to direct physical stimulation such as stress and strain. However, recent postulates rely on the response of the bone cells to indirect effects of mechanical stimulation caused by load-induced fluid flow. Fluid flow through the tiny spaces of the lacunocanalicular system and matrix microporosity results in strain generated potentials, fluid shear stress transfer at cell surfaces, and modulation of molecular transport through bone tissue. Due to the inaccessibility of the bone matrix microporosity and lacunocanalicular system for direct measurement of conductance, shear stresses and chemogradients in situ, creative approaches are necessary to explore interactions at the level of the cell surface, pericellular space, and surrounding matrix. In this work we applied several new approaches to predict, observe, and measure interrelationships between load-induced fluid flow, remodeling behavior and local micro-architecture of bone.

In the first paper, a theoretical model was developed to simulate the effect that microdamage incurred through fatigue loading has on interstitial fluid flow and mass transport within bone. In an idealized analytical model of the lacunocanalicular system in bone, it was shown that the presence of microdamage alters the transport of nutrients and osteotropic agents necessary for maintenance and adaptation of healthy tissue. The distribution of an *in vivo* marker of fluid flow and transport from pilot study specimens corroborated these theoretical findings, namely that cracks interrupt communication between neighboring cells and diminish metabolic exchange. In light of the observation that osteocytes undergoing apoptosis colocalize with sites of remodeling initiation, the findings in this study underscore the influence of diminished fluid flow due to microdamage, on loss in cell viability and in triggering of intracortical resorption. In the second paper the amount of damage was increased until overt fracture ensued, thus extending the ulnar compression model to induce a noninvasive long bone fatigue fracture *in vivo*. Through controlled accumulation and coalescence of microdamage during fatigue loading, the morphology of a clinical fracture was consistently reproduced. Through histomorphological assessment of healing and perfusion at different time points after loading, it was possible to monitor and study repair processes during the remodeling cycle. Using the same animal model (with a more physiological

loading regime), the next study aimed to further define the window of permeability for normal bone. The penetration of molecular probes of sizes analogous to biological molecules endogenous to bone was studied through bone spaces defined by the vascular system, the lacunocanalicular system, the microporosity of the mineralized matrix and the fibrillar network in peri- and intracellular fluid spaces. The results showed that these hierarchical porosities serve as a molecular sieve in bone, conferring a low pass filter property to the tissue. The transport of molecules through the matrix microporosity and lacunocanalicular system was enhanced by mechanical loading, which has important implications for the load-induced transport of nutrients and osteotropic substances between the blood supply and bone cells. Parallel to this study we also evaluated permeability and pore size within the extracellular matrix of the interosseous ligament and observed similar sieving effects. Next, we conducted a finite element analysis of the in the radio-ulnar-interosseous membrane complex of the rat forelimb, as applied in the ulnar compression model in order to better characterize the distribution of load and deformation. Based on this FE-model, strain distributions were comparable to those measured in situ with strain gauges. This analysis showed for the first time that load transfer through the interosseous membrane shifts maximal strains in the longitudinal direction of the ulna. Finally, three-dimensional renderings of osteocyte syncytia were compared from healthy and pathological cortical, human bone specimens. These studies revealed not only a stark interruption in the intercellular network in bone disease but also an obvious “disconnect” between cellular architecture and the capacity to adapt.

As a whole, these studies showed an interdependent relationship between load-induced fluid flow, microarchitecture, and remodeling behavior in bone. Based on these studies, the remodeling response to underload and overload share a common pathway that is, most likely, mediated through fluid flow. Furthermore, these studies have paved the way for new, cellular level approaches for the treatment of bone disease.

RIASSUNTO

La teoria tradizionale per spiegare il concetto di adattamento funzionale, si basa sulla risposta delle cellule a stimoli diretti, quali possono essere tensione e deformazione. Tuttavia, recenti lavori presuppongono una risposta delle cellule a effetti indiretti di stimolazione meccanica, che sono generati dal flusso di fluidi prodotto da una sollecitazione esterna. Il flusso di fluidi attraverso i minuscoli spazi del sistema lacunocanalicolare e i micropori della matrice ossea provoca potenziali elettrici dovuti a deformazione, tensioni sulla superficie delle cellule, e modulamento del trasporto molecolare attraverso il tessuto osseo. A causa dell'inaccessibilità dei micropori della matrice e del sistema lacunocanalicolare, per misurare direttamente flusso, tensione e gradienti chimici in situ, è necessario usare approcci creativi al fine di riuscire a meglio esplorare le interazioni a livello della superficie cellulare, degli spazi pericellulari e della matrice circostante. In questo lavoro abbiamo adottato diverse nuove tecniche per predire, osservare e misurare il rapporto tra il flusso di fluidi indotto dal carico esterno, le attività di rimodellamento e la micro-architettura del tessuto osseo.

Nel primo articolo è stato sviluppato un modello teorico per simulare l'effetto che il micro-danneggiamento causato da carico per affaticamento ha sia sul flusso di fluidi negli interstizi che sul trasporto di sostanze. Con un modello analitico che idealizzava il sistema lacunocanalicolare nel tessuto osseo, si è potuto mostrare che la presenza di danneggiamento a livello microscopico altera il trasporto di sostanze nutritive e agenti osteotropici necessari per il mantenimento e l'adattamento di un tessuto sano. In uno studio pilota in vivo la distribuzione di un marcante fluorescente, per il flusso di fluidi e il trasporto, ha confermato i risultati teorici, vale a dire: le micro-fratture interrompono la comunicazione tra cellule adiacenti e riducono lo scambio metabolico. Alla luce del fatto che osteociti sottoposti al processo apoptotico sembrano situarsi in aree soggette a sequenze di rimodellamento, i risultati descritti in questo studio sottolineano l'influsso sulla perdita di vitalità cellulare e sull'innescamento dei processi di riassorbimento intracorticale causato da un ridotto flusso di fluidi in seguito a danneggiamento. Nel secondo articolo la quantità di danno è stata ulteriormente aumentata con lo scopo di indurre una frattura, estendendo il modello di compressione assiale così da provocare in vivo una frattura da affaticamento in maniera non invasiva. Controllando

l'accumulazione e la coalescenza di microlesioni del tessuto osseo, durante caricamento ciclico si è potuto riprodurre la morfologia di una frattura clinica ripetutamente. Attraverso analisi istomorfologiche riguardanti la guarigione e la perfusione in momenti specifici dopo il caricamento, è stato possibile controllare e studiare i processi di riparazione durante le fasi di rimodellamento del tessuto osseo. Usando lo stesso modello (ma con un regime di carico più fisiologico) lo studio successivo mirava a definire in modo più dettagliato la fascia di permeabilità del tessuto osseo. La penetrazione di traccianti molecolari, di dimensioni analoghe a molecole biologiche endogene al tessuto osseo, è stata studiata negli spazi definiti dal sistema vascolare, dal sistema lacunocanicolare, dai micropori della matrice mineralizzata e dalla rete fibrillare negli interstizi peri- e intracellulari. I risultati hanno mostrato che i diversi gradi di porosità servono da filtro molecolare, che conferisce al tessuto specifiche caratteristiche. Il trasporto di molecole attraverso la micro-porosità della matrice e il sistema lacunocanicolare è stato accresciuto tramite caricamento meccanico. Quest'ultimo ha importanti implicazioni nel trasporto di sostanze nutritive e osteotropiche tra il flusso sanguigno e le cellule del tessuto osseo. Parallelamente, in un altro studio, abbiamo valutato la permeabilità e le dimensioni dei pori nella matrice extracellulare della membrana interossea e si sono osservati simili effetti di filtraggio. In seguito, per caratterizzare meglio la distribuzione di carico e deformazione nel modello di compressione assiale usato nei precedenti studi, abbiamo condotto un'analisi della struttura dell'avambraccio applicando la teoria degli elementi finiti. La distribuzione dei valori di tensione calcolati in questo modello, con l'ausilio del computer, erano paragonabili ai valori misurati in situ con estensimetri. Tale analisi ha inoltre mostrato che la membrana interossea sposta lungo l'asse longitudinale dell'ulna i valori di tensione massimale. Si sono pure comparate le ricostruzioni tridimensionali di sincizi formati da osteociti, sia di tessuto osseo corticale umano sano che malato. Questo studio ha rivelato sia una marcata interruzione del collegamento intercellulare nel caso di malattie, come pure una chiara connessione tra l'architettura cellulare e la capacità di adattamento.

Unendo i risultati degli studi presentati si è potuto mostrare la relazione d'interdipendenza tra il flusso di fluidi indotto tramite carico, la micro-architettura e l'attività di rimodellamento del tessuto osseo. Da questi studi risulta che una simile

sequenza accomuna processi di rimodellamento dovuti a carico maggiorato o ridotto, e che tale sequenza è probabilmente mediata dal flusso di fluidi. Inoltre, gli studi citati hanno aperto la strada a nuovi approcci a livello cellulare per il trattamento di malattie del tessuto osseo.