

Benvävnad och frakturläkning

Per Aspenberg



Vad är ben?

Benvävnaden är utmärkande för ryggradsdjuren. Innan benet fanns, hade våra maskliknande förfäder en broskliknande ryggrad, som möjliggjorde effektiva ringlande rörelser, som gjorde att de kunde simma som en fisk, något som en mask utan ryggrad inte kan. Hos dessa djur uppstod redan under Cambrium, för 500 miljoner år sedan, förmågan att kontrollera utfällning av hydroxylapatit i bindväv, först som primitiva tänder och - för att undvika att bli biten - hudpansar. Emalj och dentin har alltså funnits lite längre på jorden, men snart nog uppstod benet, som förstärkningar i käkarna och som hudsköldar. Det inre skelettet, ryggraden, bestod då fortfarande av brosk.

Ben är alltså bindväv, huvudsakligen kollagen, som bemängts med små kristalliter av mineralet hydroxylapatit. Det fungerar som ett kompositmaterial, där kollagenet står för draghållfastheten och mineralet för tryckhållfastheten. När det första benet bildas, under fosterutvecklingen, ligger kollagenfibrerna huller om buller, som en filt. Märkligt nog kallas filtben på engelska för vävt ben, vilket alltså är missvisande. Såväl under evolutionen som i fosterutvecklingen är en ordnad kollagenstruktur något som dyker upp betydligt senare än filtben. Det fordrar nämligen att nytt ben deponeras på en slät yta, och en sådan yta kan bara skapas genom att filtben "hyvlas" av osteoklaster (som är en ganska sen uppfinning av evolutionen). Det nya benet läggs i regelbundna lager på denna yta. Kollagenet kan nu organiseras, så att fibrerna i varje lager ligger parallellt ordnade i ytans plan, som lameller med olika fiberriktning i varje plan. Detta är mycket starkare än vävt ben, och hindrar också sprickor från att växa. Hos vuxna människor är nästan allt ben lamellärt.

Än så länge har vi bara talat om benet som ett material. Detta material kan bygga upp olika strukturer, såsom spongiöst (tvättsvampslignande) eller kortikalt (kompakt) ben. Av dessa strukturer kan sedan ett helt ben i kroppen byggas upp, t ex ett rörben.

Låt oss återvända till de tidiga fiskarna med ben i huden (fiskfjäll!) och broskskelett inuti. Så småningom uppstod förmågan att deponera ben på broskytorna, så att broskstrukturerna blev starkare och styvare. Nästa steg i evolutionen blev att ta bort brosket inuti dessa strukturer och ersätta det med ben. För detta fordrades en ny, brosknedbrytande celltyp, utvecklad från immunförsvarets fagocyterande celler. Nu kan benet även bildas inuti brosket: Enkondral benbildning. Vi har ett skelett som består helt och hållet av ben. Men även om kroppen kan bilda ben vid behov, så kan den än så länge inte ta bort det och modifiera dess form, så därför blir benen grova och klumpiga. Nästa viktiga steg i utvecklingen är osteoklasterna. När dessa utvecklats finns verktygen för att bilda ett modernt, effektivt skelett.

Bentillväxt

När de flesta vävnader växer, sker det genom att utspridda celler delar sig och producerar mer matrix. Det blir alltså en homogen expansion. Eftersom benet är hårt, och dess celler instängda i sina lakuner, kan det inte växa på det sättet. Ända möjligheten är att bilda nytt ben utanpå det gamla. På så sätt kan rörbenen bli grövre när vi växer, men denna mekanism kan inte klara längdtillväxten, eftersom ändarna på våra långa ben ju är täckta med ledbrosk. Primitiva ryggradsdjur (krokodiler) växer genom att ledbrosket expanderar homogent. Den del av brosket som är närmast det underliggande benet resorberas och ersätts succesivt med ben. Modernare djur, som dinosaurer och däggdjur, har en mer förfinad mekanism, som möjliggör elegant utformade ben.

Under fosterlivet uppstod våra ben som anlag av brosk. Ben bildades på broskytan, på det som skulle bli skaftet. I ändarna av anlaget uppstod ben inuti brosket, som kärnor. Mellan dessa kärnor och skaftet blev brosket kvar, och bildade specialiserade tillväxtzoner, fyser. Fyser expanderar homogent på ett

välreglerat sätt, och precis som hos krokodilerna ersätts benet som vetter mot skaftet hela tiden med nytt ben. Det sker genom en serie av kopplade processer, som en noga reglerad enkondral benbildning. Först under puberteten upphör brosktillväxten, och den enkondrala benbildningen fortsätter tills brosket är borta. Även hos den vuxne benämns dock benets delar efter fyserna: skaftet är diafyssen, ändarna är metafyserna. Barnets ben mellan fyssen och leden är epifyssen.

Benremodellering

Under tillväxten måste benet allteftersom byggas om för att anpassas efter de mekaniska kraven, och i vuxen ålder måste benet succesivt bytas ut för att inte bli för gammalt och sprött: Alla material, även ben, blir spröda av långvarig användning. Utbytet sker genom remodellering. I spongiöst ben sker det genom att en eller några få osteoklaster gräver ett dike i ytan på en benbalk, en trabekel. Diket kan vara ganska stort, någon tiondels millimeter brett och hälften så djupt. Det går på ett par dagar; osteoklaster är effektiva. Under de följande veckorna fylls diket ut med lamellärt ben av osteoblaster. Märkligt nog slutar inte osteoblasterna förrän hela diket är utfyllt, men fortsätter inte heller därefter. Hur detta regleras är inte känt, men många antar att graden av deformation i benet spelar en roll på det sätt som beskrivs nedan. Remodelleringen sker i en egen mikroanatometisk struktur, remodelleringsenheten. Ovanför diket finns mesenkymala och andra celler som antas ha en reglerande funktion, och ovanför dessa ett tälttak av celler som avgränsar enheten från den intilliggande benmärgen. Remodelleringsenheten har sin egen kärlförsörjning och egen innervering.

Kortikalt ben måste kunna remodeleras på djupet, och remodelleringsenheten anpassas då för detta. I stället för ett dike gräver osteoklasterna en tunnel, som en gruvgång in i benet. Kärl, nerver och osteoblaster följer efter. Tunnelns ursprungligen vid, men osteoblasterna bildar lamellärt ben på tunnelns väggar, så att den blir successivt smalare, tills endast en tunn kanal för kärlet återstår i mitten (Haversk kanal). Osteoklasterna borrar sina tunnlar huvudsakligen i benets belastningsriktning, så i det kortikala benet löper de parallellt med benskafvet. Kapar man benet på tvären ser man det nya lamellära benet som koncentriska ringar runt det centrala lilla kärlet. Denna enhet kallas osteon. Den vuxna människans rörben består huvudsakligen av osteonalt ben.

Ben och belastning

För ett par generationer sedan var man inom biologin angelägen om att efterlikna den framgångsrika fysiken, genom att formulera "lagar". Ett exempel på detta är den sk Wolffs lag, som säger att benets struktur avspeglar de belastningar det utsatts för. Trabekelriktningen i det spongiösa benet visar alltså belastningslinjer. I många decennier har man frågat sig hur bencellerna kan veta i vilken riktning de belastas. I mjukvävnad är detta inget problem: Cellerna deformeras vid mekanisk påverkan, och deformationen av cytoskelettet är lätt att registrera och reagera på. Men benet är ju stelt; deformationen uppgår till högst en promille. På senare år har gåtan börjat få en lösning: Man har insett att osteocyterna inuti benet utgör ett specialiserat sensoriskt nätverk. Osteocyterna har mängder av trådtunna cellulära utskott, som når fram till osteocyterna i grannskapet och till cellerna på benytan. Utskotten kommunicerar via gap junctions. De löper i mycket tunna kanaler genom benmaterialet. När benet belastas och deformeras omärkligt lite, är detta tillräckligt för att påverka vätsketrycket i kanalerna. Tryckgradienter uppstår, och vätskan rusar med hög hastighet genom kanalerna. Detta registreras som skjuvkrafter på ytan av osteocytutskotten. Det säger sig självt att flödehastigheten bara kan bli hög om belastningen kommer plötsligt. Därför är slag, stötar och vibrationer mycket viktigare för att stimulera skelettet än tunga laster. När osteocytten registrerat belastningen signalerar den via sina utskott till de vilande cellerna på trabekelytan att aktivera sig till osteoblaster och börja bilda ben. Efter ett tag har detta lett till att trabekeln förstärkts, den deformeras då mindre, och signalen upphör.

Flera biokemiska signaler är inblandade i detta system, bl a PGE₂, vilket gör att behandling med NSAID minskar benets förmåga att anpassa sig till belastning. En nyckelsignal är dock proteinet Sklerosin, som produceras av obelastade osteoklaster och tvingar osteoblasterna på benytan att hålla sig passiva. Vid belastning kan sklerostinproduktionen upphöra, och osteoblasterna sätter fart. Detta är dock långtifrån hela historien.

Det osteocytära nätverket har även en annan funktion. I de flesta läroböcker beskrivs remodelleringen som stokastisk, dvs slumpen avgör var remodelleringsenheterna ska uppstå. På senare tid har man dock insett att remodelleringen ofta är målstyrd. När benvävnaden blivit gammal och spröd, uppstår en ökande mängd mikrosprickor. Dessa skador registreras av osteocyterna, som även kan dö, om alltför många av dess utskott skadas av mikrosprickor. Skadade osteocyter, och grannarna till döende osteocyter, producerar stora mängder av ett osteoklaststimulerande ämne (RANKL). Detta styr osteoklasterna att söka sig just till det skadade området, som då resorberas och ersätts med nytt fräscht ben.

Osteoporos

Östrogen och manliga könshormoner hämmar remodelleringen. När hormonnivåerna sjunker frammot ålderns höst kommer därför remodelleringen att öka. Dessutom blir osteoblasterna lite trötta i avsaknad av östrogen. Det gör att de inte orkar att helt fylla ut de alltför dikna och kanaler som osteoklasterna gräver ut. För varje remodelleringscykel minskar alltså mängden ben. Eftersom det har blivit många fler remodelleringscykler, händer det allt oftare att diken och kanaler stöter samman, eller att osteoklasterna gräver i samma trabekel från var sitt håll och möts på mitten. Då finns det ingen yta kvar att bygga nytt ben på, och trabekeln försvinner. Att enstaka trabekler försvinner kan få en förödande effekt på hållfastheten i hela strukturen, eftersom det kan leda till en felaktig fördelning av krafterna.

Detta är bakgrunden till att redan en måttlig minskning av benmassan kan kraftigt försämra benets hållfasthet.

Osteoporos definieras som att bentätheten är mer än 2,5 standarddeviationer under medelvärdet hos en ung frisk befolkning. Osteoporos är förenat med en ökad frakturrisik, särskilt i spongiöst ben. Det spongiösa benet, med sina stora tillgängliga ytor för osteoklasterna, minskar först. Först senare i osteoporosens utveckling ser man en påtaglig minskning också av det kortikala benet. Typiska osteoporosfrakturer är tex kotkompressionsfrakturer, höftfrakturer, frakturer i proximala humerus och radiusfrakturer. Det är dock viktigt att minnas att de flesta "osteoporosfrakturer" drabbar personer som inte har osteoporos. Möjligen har de osteopeni, dvs en bentäthet mellan 1,5 och 2,5 standarddeviationer under vad unga friska människor har. Man får sällan en fraktur utan att ramla; sättet man ramlar på kan ha avgörande betydelse för om man skadar sig eller ej.

Osteoporos, men troligen inte osteopeni, kan behandlas framgångsrikt med läkemedel. Här finns två principer: Att sätta fart på benuppbyggnad, eller att hämma nedbrytning. Det sistnämnda är vanligast, och infördes på 1990-talet, när bisfosfonaterna kom. Bisfosfonaterna härrör från utvecklingen av tillsatser till maskintvättmedel, men man fann senare extraordinära effekter på skelettet.

Bisfosfonaterna är små molekyler som binder mycket starkt till hydroxylapatiten i benet. Där sitter de sedan fast i årtal. Molekylen är i övrigt i stort sett harmlös, kommer inte in i cellerna, och elimineras snabbt via njurarna. När en osteoklast resorberar ben, kommer benresterna att passera igenom osteoklasten och vidare ut till cirkulationen. Om benet innehåller bisfosfonat hamnar det alltså för första gången intracellulärt, och där är det giftigt: Osteoklasterna inaktiveras eller går i apoptos. Vid osteoporos är bisfosfonaternas viktigaste verkan att minska antalet remodelleringsenheter. Detta inte

bara hämmar osteoporosens fortskridande, utan tillåter också benet att hinna mogna till full mekanisk styrka. Den höga omsättningen vid osteoporos gör annars att benet inte hinner mineraliseras fullt ut innan det remodelleras igen.

Bisfosfonaterna har också gynnsamma verkningar vid andra tillstånd, t ex för att minska tillväxt av skelettmetastaser (tumörtillväxtern fordrar benresorption för att få plats). I ortopediska sammanhang har man sett att bisfosfonater kan förbättra fixationen av ledproteser och sannolikt minska risken för att de ska lossna.

Bland andra läkemedel mot osteoporos märks särskilt Parathormon, som när det ges intermittent har en stimulerande inverkan på osteoblaster. Det leder till att man kan se, inte bara hämmad nedbrytning, utan en alltmör ökande benmassa, särskilt i kotpelaren.

Frakturläkning

Om vi tänker oss att det finns en standardfraktur av någon sort, och att det finns ett bra sätt att mäta läkningstid (i ett tanke-experiment kan man tillåta sig sådant). Hur skulle då läkningstiden fördela sig? På grund av biologisk variation skulle läkningstiden bli kortare för en del och längre för andra, men det är osannolikt att den skulle bli normalfördelad. Biologiska variabler som är beroende av flera normalfördelade faktorer tenderar istället av rent matematiska skäl att bli log-normalfördelade. Det kan exempelvis betyda att 10 % av patienterna är läkta inom 6 veckor, 50 % efter 9 veckor, men 90 % först efter 15 veckor. Den "vanligaste" läkningstiden är 9 veckor, men de som av en ren slump läker långsammare kan alltså ta betydligt längre tid på sig utan att detta kan betraktas som avvikande. Denna sneda fördelning kanske kan göra att vi alltför lätt misstolkar situationen som fördröjd läkning och ingriper, utan att det behövs.

De flesta frakturer uppstår i huvudsakligen spongiöst ben, som kotfrakturer och höftfrakturer. Ändå handlar nästan all litteratur om frakturläkning om skafte på långa rörben. Delvis kan detta bero på att det bara har funnits djurmodeller av sådana frakturer. Runt en rörbensfraktur bildas först ett hematom, som sedan snabbt omvandlas till granulationsvävnad. I denna granulationsvävnad försiggår en inflammatorisk reaktion, innefattande en mångfald av immunceller. Så småningom kommer bindvävsceller att dominera och hematomet har blivit en bindvävsklump, en kallas. Här kommer en stor del av de processer som ingår i fostrets benutveckling att utspela sig på nytt. Men först måste cellerna rekryteras till platsen. Om benhinnan (periostet) överlevt kan det bidra till en stor del, eftersom det innehåller vilande celler som redan är inställda på att bilda ben. Ätminstone i djurmodeller spelar också mesenkymala stamceller som rekryterats via blodet en stor roll, liksom även celler från omgivande muskler. Hur lockas dessa celler in i frakturområdet? Det är en nyckelfråga: Om vi visste svaret, så skulle vi kunna styra frakturläkning mycket bättre än vi kan nu. Det verkar dock tydligt att den initiala inflammationen är en avgörande faktor. Om man minskar den med NSAID eller kortison, så försämras läkningen påtagligt. Redan på 1930-talet hade man i Uppsala klart för sig att celler utifrån lockades in i kallusen, och man tänkte sig att ämnen som frigjordes från brottytorna låg bakom detta. Dessa teorier gav sedan upphov till spekulationerna om ett "Bone Morphogenetic Protein", BMP, som sedan visade sig existera i verkligheten. BMP-2 verkar vara helt nödvändigt för frakturläkning.

Mycket talar alltså för att frågan om en fraktur över huvud taget ska läka, avgörs under den inflammatoriska läkningsfasen, som varar en eller ett par veckor efter traumat.

Kallusens fortsatta utveckling beror till stor del på den mekaniska situationen. I de delar där deformationen är liten, men tryckvariationerna stora, kommer de rekryterade cellerna att i stor utsträckning bilda brosk. Om deformationen är större (genom skjuvning) får vi istället direkt bildning av filtben. Om deformationen är alltför stor blir det mest ärrvävnad. Alla dessa processer brukar förekomma samtidigt i olika delar av kallusen. Även om man visste hur man skulle optimera den mekaniska miljön, så kan man inte åstadkomma detta i praktiken, på grund av den ofta komplicerade geometrin i kallusen (ben går sällan rakt av). I de delar av kallusen som innehåller brosk kommer detta sedan att ersättas av ben genom enkondral benbildning. Benet i kallusen har till en början låg kvalitet och hållfasthet, men å andra sidan är kallusen stor, så det kan hålla rätt bra ändå. Nu inträder en fas av omfattande remodelering, där den första ben-generationen ersätts med lamellärt ben av högre kvalitet. Den stora kallusen behövs nu inte längre, och under remodeleringen minskar den, så att slutresultatet kan bli bra likt det ursprungliga benet, såvida nu inte frakturen fått läka i ett snett eller oanatomiskt läge.

Blodcirkulationens betydelse vid frakturläkning är oklar. Ofta har man ansett att ökad blodcirkulation stimulerar läkningen. Andra data talar dock för att kallusen skaffar sig den vaskularisering som den behöver, och att detta sällan är en begränsande faktor, utom i specialfall där anatomin hindrar kärlinväxt (brott på låbenshalsen eller båtbenet).

Hittills har vi talat om långa rörben. I dem förekommer ibland, om än sällan, att läkningen uteblir när den initiala cellrekryteringen störts alltför mycket. Metafysära frakturer i huvudsakligen spongiöst ben läker däremot nästan alltid. Uppenbarligen finns här inte problemet med att rekrytera kompetenta celler för läkningen. Det är inte så konstigt, eftersom benmärgen här redan innehåller rikligt med mesenkymala stamceller (ett egentligen oklart begrepp). Om den inflammatoriska läkningsfasens huvuduppgift är att attrahera kompetenta celler, så är den ju inte så viktig i frakturer där dessa redan finns på plats. Då skulle det vara mindre skadligt att hämma den, t ex med NSAID. Erfarenheten och en del djurförsök talar för att så också är fallet.

Frakturläkning kan påverkas farmakologiskt. Den hämmande inverkan av NSAID och kortison har redan nämnts. Man hade omkring sekelskiftet 2000 stora förhoppningar på signalmolekyler in BMP-gruppen. Dessa har påtagligt gynnsamma effekter i djurförsök, men i kliniska studier har effekterna varit svåra att påvisa, medan däremot biverkningar varit relativt vanliga. En annan möjlighet är Parathormon. Även här är resultaten från djurförsök hoppningivande, liksom även en del kliniska data, men helt övertygande studier saknas.

Vid benremodellering är osteoklasternas och osteoblasternas verksamhet samordnad, ”kopplad” inom remodeleringsenheten, så att om man hämmar osteoklasterna så minskar också osteoblasternas aktivitet. Detta gäller dock inte vid frakturläkning, åtminstone inte i början. Det betyder att man kan hämma osteoklasterna med bisfosfonat, samtidigt som osteoblasterna oförtrutet fortsätter att göra ben. Eftersom båda celltyperna arbetar samtidigt, betyder det att bisfosfonaterna indirekt kan öka mängden bildat ben. Återigen vet vi från djurförsök att det fungerar så. Från människa finns det också en del data. Teoretiskt sett borde vi se den gynnsamma effekten främst vid läkning av spongiosafrakturer. Övertygande studier saknas dock, utom i samband med implantat, där det finns ett antal randomiserade dubbelblinda studier, som visar att bisfosfonater förbättrar fixationen av ledproteser, men även andra implantat.