

# Hur läker senor och ledband?



# Om sen och ledbandsskador: Ett kompendium

Per Aspenberg

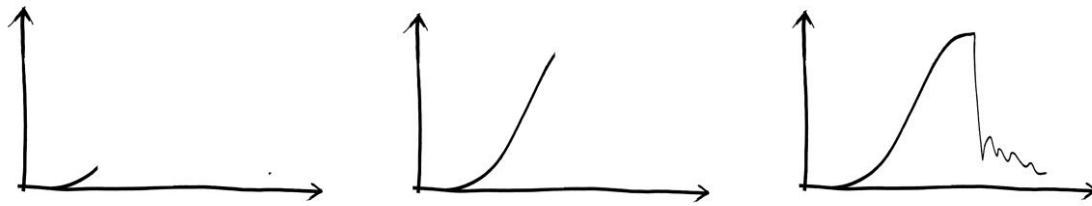
*Vad händer när man stukar foten? Går ledbandet av eller töjs det ut? Hur lång tid tar det innan det är läkt? Blir det fullt återställt?*

Man kan tycka att svaren på dessa frågor borde vara grundläggande kunskap bland läkare och sjukgymnaster, men så är det inte. Frågorna är bara skenbart enkla; egentligen kan vi inte svara bestämt på någon av dem. Men nu ska vi ändå försöka. I det följande kommer jag att skriva senor ibland och ledband ibland, men det mesta gäller både och. Senor kan vara olika och även så ledband. I grova drag kan vi dock dra allihop över en kam, om vi utesluter det specialfall som fingrarnas böjsenor utgör.

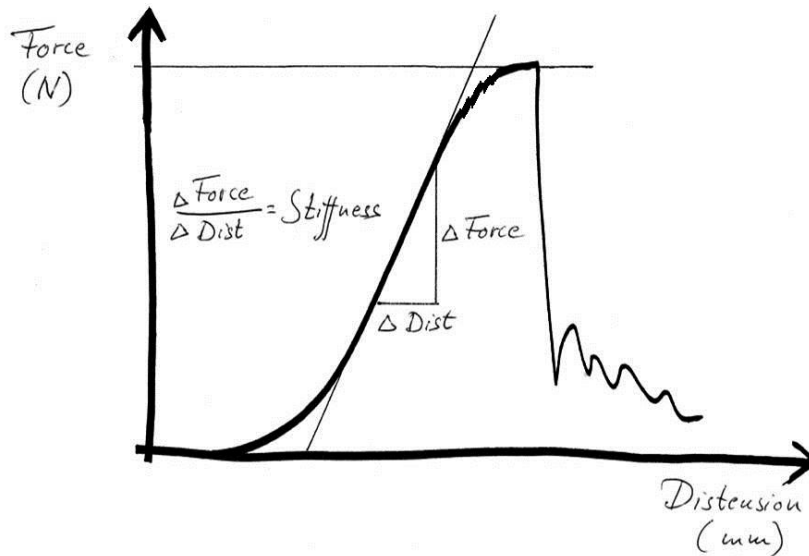
Först frågan om huruvida ledband går av eller töjs ut vid en skada: Hur ska man kunna ta reda på det? – Man kan försöka resonera sig fram. Då måste man veta hur ett ledband är uppbyggt, vad det tål, hur elastiskt det är; hur mycket det kan töjas ut och fjädra tillbaka utan att ta skada.

Senor är starka: Man skulle kunna hänga upp en mindre bil i en hälsena. Vi kan tänka oss senor och ledband som buntar av fina trådar som ligger parallellt ordnade och inbakade i en seg, geléaktig massa. Trådarna är förstås kollagenfibrerna, och det övriga materialet mest proteoglykaner, stora molekyler med en viss vattenbindande förmåga. Kollagenfibrerna är långa, och kan möjligen sträcka sig i hela senans längd utan skarvar. Här och var ligger celler glest utströdda. Deras uppgift är att övervaka senmaterialet och byta ut det när det behövs. Detta är en långsam process, och man vet inte säkert hur den går till. När senan är avlastad, och alltså inte utsatt för någon dragkraft, ligger kollagenfibrerna i långsträckt spiral; i mikroskopet ser det ut som ett vågmönster. Orsaken är att senan dras ihop av elastinfibrer.

Senans huvudfunktion är att dra. För att undersöka hur den klarar sin uppgift kan man montera en sena i en dragprovmaskin. Maskinen drar ut senan med konstant hastighet, och en inbyggd mätare registrerar med vilken kraft senan håller emot. Resultaten brukar plottas som en kurva med utdragningen på x-axeln och kraften på y-axeln. I början av dragprovet är mothållet svagt: Det är bara elastinfibrerna som spänns. När sedan kollagenspiralerna dragits ut så att fibrerna är raka, ökar kraften. För varje millimeter som senan töjs ökar kraften lika mycket, så att kurvan visar en brant stigande, rak linje. Vi utdragningen tillför vi mekanisk energi till senan. Om vi stannar maskinen och kör den baklänges till utgångsläget, får vi tillbaka nästan all energin igen: Senan fungerar som en fjäder, och bara lite energi går förlorad; i storleksordningen 15 % går bort i värmeförluster. Detta är bakgrunden till ett vanligt men märkligt mänskligt beteende, nämligen att stå och hoppa på stället, vare sig det är rejv-party eller folkdans. Senornas fjäderegenskaper gör att man kan hålla på hela natten utan alltför hämmande energiförluster. De är också nödvändiga för t ex långdistanslöpning och höjdhopp.



Dragprov av en sena eller ett ligament



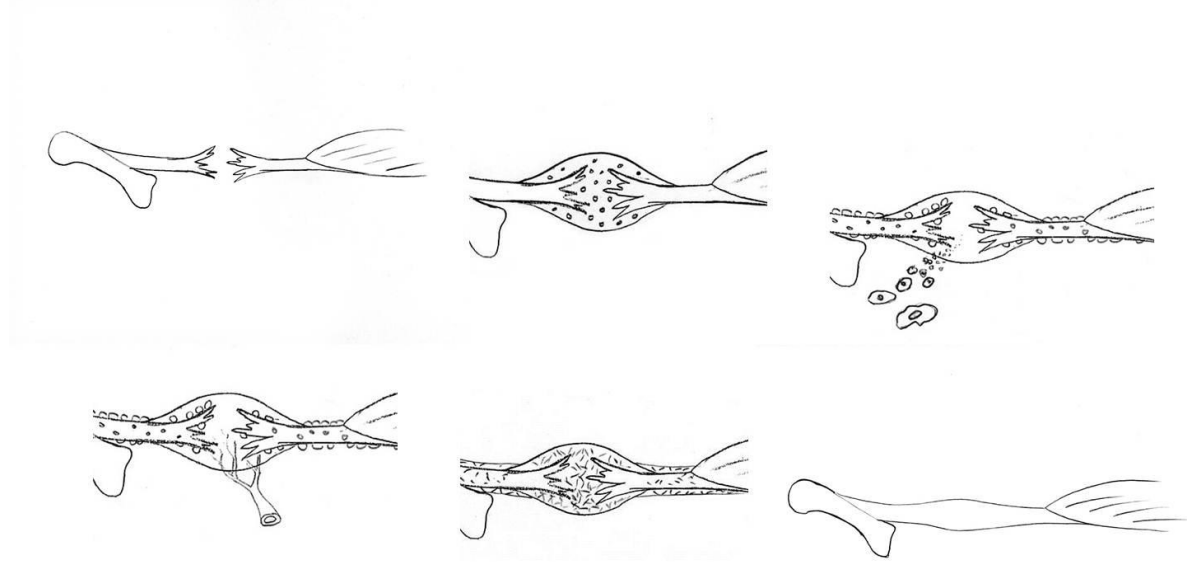
Men åter till dragprovsmaskinen. Vad händer om man fortsätter att dra ut senan? Någonstans mellan 5 och 8 % uttöjning kommer det att synas små hack i kurvan, som planar ut, och plötslig rasar den ner till noll. Senan har gått av. De små hacken beror på att enskilda fiberbuntar brustit. Det kan ske var som helst, så att små mikroskador uppstår på många olika ställen längs senan. Det gör att när senan brister helt, genom att de olika små bristningarna förbinds med varandra, så blir skadan uppsplittrad som en avsliten hamptross. Om vi lyckas stanna maskinen efter att kurvan börjat plana ut, men innan senan gått helt av, får vi vad som skulle kunna motsvara en "uttöjd" struktur. Jag tror att sådana skador är rätt ovanliga. För att återgå till den stukade foten: I allmänhet har man nog antingen utspridda mikroskador eller en total ruptur. Någon förlängning av betydelse lär knappast förekomma, i sällsynta fall kanske någon enstaka procent. Däremot består ju många senor och ledband av olika delar som belastas olika. En av dessa kan gå av medan en annan håller. Detta är vad vi kallar partiella rupturer.

Om man saknar tillgång till en dragprovsmaskin, kan man förstås skära upp skinnet på skadade personer och titta efter: Det var inte ovanligt på -70-talet, särskilt på idrottare som råkade ut för entusiastiska idrottsläkare, som ansåg att alla skador måste sys ihop. Då såg man nästan alltid att ledbandet ifråga hade gått helt av, men det var förstås bara de mest uttalade skadorna som öppnades. Nuförtiden kan man också undersöka med ultraljud, och då har man sett att förmodligen de flesta de lite större fotledsstukningarna innebär att minst ett ledband gått helt av.

*När nu en sena gått av, hur läker den?*

Allra först måste en läkningsprocess komma igång; men hur vet cellerna att det uppkommit en skada, och att ett läkningssvar behövs? Man tror på två möjliga mekanismer. Den första är blödningen. Med senan brast även dess blodkärl. Trombocyterna i blodet kommer plötsligt i kontakt med proteiner som inte finns i blodbanan och aktiveras därigenom, så att de släpper ut sig sitt innehåll av tillväxtfaktorer, som kan sätta fart på en mängd omgivande celler. Material från brutna cellers innanmäte kommer också ut och uppfattas av det omedelbara immunförsvaret som främmande eller farligt. Detta leder till inflammation. En mängd inflammatoriska celler lockas till platsen.

Inflammationen är till en början ospecifik och skiljer sig inte mycket från reaktionen på inträngande bakterier, men av okända skäl ändrar processen karaktär och de inflammatoriska cellerna, särskilt makrofagerna, övergår från att bekämpa inbillade fiender till att stimulera återuppbyggnad. De tillkallar endotelceller som kan bygga nya blodkärl och mesenkymala stamceller som kan börja bygga en ny grundsubstans med kollagen. Till en början är det nya kollagenet glest och av lägre kvalitet (kollagen typ III). Det nya materialet ser vattnigt geléartat ut: en rosafärgad granulationsvävnad, som man också kan se i öppna hudsår efter en tid, sk svallkött. Kollagenet ligger oordnat huller om buller, men den nya vävnaden är riklig. Det blir en stor knöl (senkallus) som helt innesluter det gamla skadeområdet. Uppenbarligen prioriterar cellerna kvantitet före kvalitet. Kallusen har dock en hygglig hållfasthet, delvis genom sin storlek. Vävnaden har också redan från början elastiska egenskaper; om man drar ut den och släpper, så återfår den genast sin form. Detta är viktigt för nästa fas i utvecklingen, remodelleringen och funktionsanpassningen.



För att den nya vävnaden ska få mer senliknande egenskaper måste kollagenet få högre kvalitet och framför allt ordnas i prydliga buntar i dragriktningen. Cellerna kan faktiskt utsöndra kollagen på så sätt att fibrerna hamnar i önskad riktning, men hur ska de kunna veta vilken riktning som gäller? Cellerna

kan inte registrera krafter. "Kraft" är i själva verket ett svårgripbart, abstrakt begrepp. Det är bara för att vi är så vana vid krafter, som vi inte inser detta. Däremot kan celler registrera formförändringar. Om muskeln drar i den skadade senan och sedan släpper, så har vi en deformationscykel som cellerna kan registrera. Då får de också den riktning information som de behöver. Det är därför som den tidiga kallusens elasticitet är viktig: Vävnaden måste kunna dras ut och återgå till ursprungformen för att kunna ta emot riktning information.

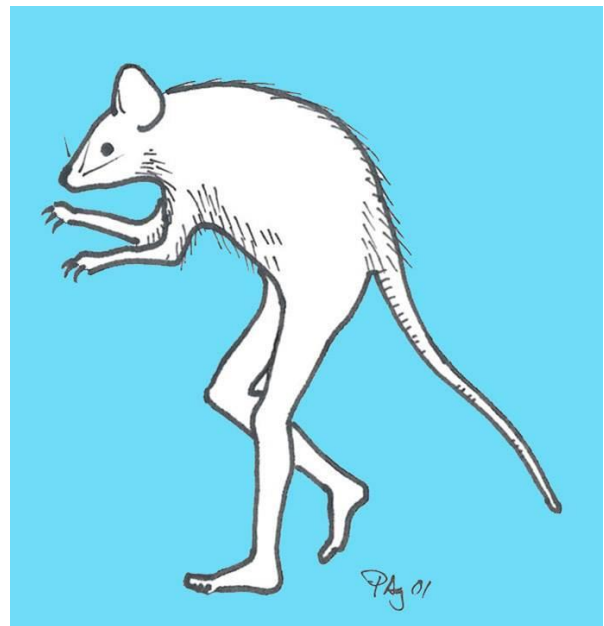
Cellerna bryter nu successivt ner den tidigare kallusen och ersätter den med ett bättre funktionsanpassat material, huvudsakligen kollagen typ I, nu tätare packat och i rätt riktning. Kallusen minskar i omfång, och vi har till slut något som bra mycket påminner om den ursprungliga senan. Skarvarna mot de tidigare senstumparna har också suddats ut.

Hur pass lik en oskadad sena blir den nya vävnaden? Det varierar nog en hel del. Det är oklart om den nya vävnaden bäst beskrivs som ett moget ärr eller en ny sena. Gränsen är nog flytande. Det finns idrottare som återfått toppfunktion i hälsenor som varit av, men vanligen tror jag att främst en del av de energilagrande egenskaperna inte blir fullt återställda. I djurförsök på ledband och senor ser man ibland små öar av fettvävnad inne i det nya materialet. Man har trott att detta fett kommer från intilliggande fettvävnad som hamnat på fel plats i samband med skadan, vilket varit ett argument för att operera skadorna. Själv tror jag det finns belägg för att påstå att fettet kommer från stamceller som deltagit i återuppbyggnaden, men missförstått sin uppgift. Mesenkymala stamceller har en stark drift att bilda fettceller om de inte får andra direktiv. Dessa fettöar skulle kunna fungera som stötdämpare och därmed försämra de energisparande egenskaperna, samtidigt som vävnaden blir lite mindre styv. Å andra sidan är ärrvävnad ofta påfallande styv.

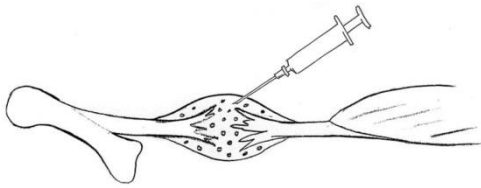
Läkningsförloppet brukar beskrivas som tre faser. Att antalet är just tre har inte mycket med biologi att göra, utan snarare med det poetiska tretalet. Hur som helst, de tre faserna är inflammationen, uppbyggnaden och ombyggnaden. Inflammationen gör ont även i vila, uppbyggnaden vid normal belastning och ombyggnaden vid toppbelastning. Inflammationen varar i en vecka, uppbyggnaden i en månad och ombyggnaden ett år. Det säger sig självt att detta är grova generaliseringar, men det är lätt att minnas (tack vare tretalet!).

### *Kan man påverka läkningsförloppet?*

För att kunna besvara den frågan är vi nästan uteslutande hänvisade till studier på försöksdjur. Min forskargrupp har hållit på med sådana studier i 20 år, och vi vet fortfarande alldeles för lite. För att studera biologiska förlopp i en modell måste man förenkla och standardisera, samt hålla ner kostnaderna. Vi använder mest råttor, där vi helt enkelt skär av hälsenan och syr ihop huden men inte senan. Det uppstår en defekt på åtskilliga mm, som fylls med blod. Efter ett par dagar har vi en granulativ vävnad, efter en dryg vecka kan råttan gå "på tå" igen, och efter 3 veckor är senan lika stark som förut igen (men alls inte färdigremodellerad).



Det ideala försöksdjuret för hälseneforskningen



I råttförsök kan man stimulera läkningen med insprutade medel. Knappast utvecklingsbart för humant bruk, tyvärr.

Vi lyckades tidigt påskynda läkningen med en enda injektion av ett tillväxtstimulerande protein (GDF 5, 6 eller 7) i hematomet, men vi lyckades aldrig övertala läkemedelsindustrin att intressera sig för detta. Därför prövade vi med trombocyt koncentrat istället. Eftersom trombocytterna innehåller en massa tillväxtfaktorer och anses sätta igång läkningen, tänkte vi att mer av det goda skulle vara ännu bättre. Det fungerade alldeles utmärkt! Vi kunde öka hållfastheten efter en vecka med 50 %, genom bara en enda injektion, och bekräftade detta i flera försöksserier i vår råttmodell. Uppmuntrade av detta gjorde vi så en randomiserad klinisk studie på patienter med hälsensruptur. Den visade ingen som helst gynnsam effekt och möjligen en viss försämring. Så kan det gå! Att överföra resultat från en djurmodell till människa är svårt. Det finns många tänkbara förklaringar till skillnaderna, men knappast någon av dem innebär att det verkligen finns en gynnsam effekt för patienter, som vi missat. Tyvärr har våra råttförsök på många håll i världen stimulerat folk att behandla diverse idrottsskador med injektioner av trombocyt koncentrat utan att göra randomiserade studier. Det återstår att se om de negativa resultaten av vår humanstudie får dem att sluta.

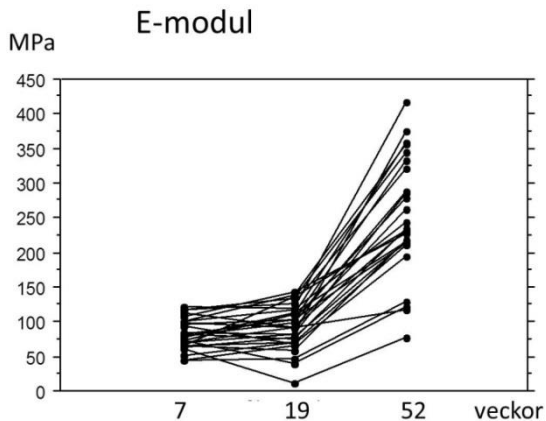
#### *Kan vanliga läkemedel påverka senläkning?*

Jajamän! Framför allt cyklooxygenashämmare (NSAID; Ipren, Voltaren, Celebra etc) har en tydlig hämmande inverkan på senläkning i vår råttmodell. Det räcker med att behandla med en vanlig dos de första 5 dagarna, för att hållfastheten efter en vecka ska minska med en tredjedel. Det tar lång tid innan senläkningen hinner ifatt obehandlade kontrollsenor. Cyklooxygenashämmare är ju inflammationshämmare, så det är tydligt att den tidiga inflammationen behövs för att läkningen ska få en bra start. Även om vi bara har råttdata, är det denna gång troligt att effekterna är desamma i människor. Vi har nämligen precis samma effekt av cyklooxygenashämmare på frakturläkning, och där vet vi att fenomenet är likartat i råttor och människor. Det finns en stor randomiserad studie som visar en kraftig ökning av andelen läkningskomplikationer när patienter får NSAID vid högenergifrakturer på långa rörben. Ändå använder vi ofta NSAID som smärtlindring vid frakturer. Detta är inte av okunnighet, utan en kalkylerad risk: Vanliga lågenergifrakturer läker nästan alltid snällt, och en eventuell fördröjning kan det vara värt för att få en bra smärtlindring utan morfinpreparat. Däremot bör frakturer med risk för läkningsproblem absolut inte behandlas med NSAID.

Åter till ligament och senor: Om jag själv skulle stuka foten skulle jag ta NSAID trots att de bromsar läkningen, bara för att minska smärtan och kunna börja gå på foten så snart som möjligt. Däremot tror jag att oskicket att behandla toppidrottare närmast kontinuerligt med NSAID säkert ökar risken för långvariga problem.

## Vad betyder mekanisk belastning för läkningen?

Jag har redan beskrivit att mekanisk belastning behövs för att ge cellerna information om hur kollagenet ska orienteras. Detta är vad man i allmänhet kan hitta i läroböcker. Men belastningen är mycket viktigare än så. Om man tar bort den mekaniska belastningen i vår råttmodell, så bildas bara en tunn, omogen vävnad med en hållfasthet på 15 -20 % av vad vi annars brukar se. Om vi minskar råttans möjligheter att belasta senan, men bara i måttlig grad, får vi kanske 30 % av kontrolldjurens hållfasthet: Kallusen är fortfarande är mindre, men materialegenskaperna blir ungefär som i kontrollsenorna. Detta betyder att det bara behövs lite belastning för att få rätt materialegenskaper, men mera belastning för att få en tjock kallus.



I humana hälsenerupturer verkar läkningen prioritera kvantitet före kvalitet: Det ny tillkomna materialets styvhet (E-modul) ökar inte alls från 7 till 19 veckor efter skadan (patienter utan träning fram till vecka 7).

I allmänhet rekommenderar man att skador ska få "vila" under den inflammatoriska fasen, och att mobiliseringen ska börja tidigast när inflammationen lagt sig och uppbyggnadsfasen börjat (många vågar nog inte börja då heller). Vi har provat denna "kliniska sanning" i vår råttmodell, och fann helt oväntat att belastning redan de första 6 dagarna hade lika stor gynnsam effekt som belastningen under uppbyggnadsfasen. Det är uppenbart att belastningen på något sätt modifierar inflammationen i gynnsam riktning.

Vi undersökte också hur länge man måste belasta för att få en gynnsam effekt, och kom fram till att det räcker med 5 minuter, en gång om dagen. Håller man på i en kvart, får man en bättre effekt, men ytterligare ökad tid har ringa inverkan. Vi har en del belegg för att avlastningen mellan dessa korta belastningsepisoder är nyttig, bl a för att vävnaden ska kunna förkorta sig.

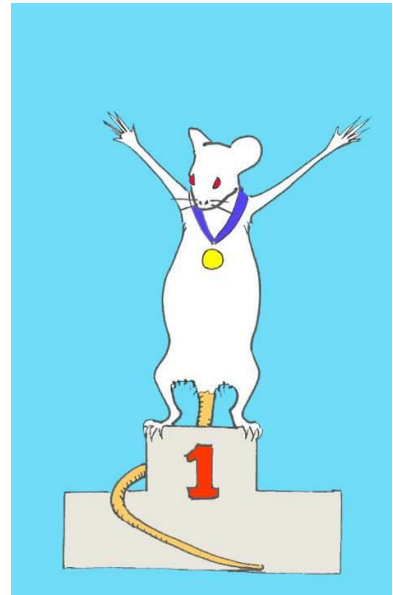
## Känn Kraften



För er som inte fattar svenska: Use the Force!

Belastningen sätter igång ett komplicerat cellmaskineri, säkert olika i olika celler, och ganska många av de hundratals gener som aktiveras har med inflammation att göra. Bland annat stimuleras syntesvägen för PGE2, som är det ämne som ligger bakom alla symptom som man försöker lindra med NSAID, från förkylning till mensvärk och smärta efter fotstukning. Här kan kanske förklaringen till den skadliga verkan av NSAID ligga: Om PGE2 behövs för den gynnsamma effekten av belastning, skulle NSAID motverka belastningseffekten. Detta återstår dock att visa.

Vi har undersökt vilka gener som aktiveras först, efter en enda belastning. Det visar sig vara bara 4 stycken, som alla är generella aktiverare, som kan sätta igång allt möjligt. Vad som händer senare, och styr förloppet mot senläkning, måste alltså bero på diverse omgivningsfaktorer. Men detta är bara delvis sant: två av dessa generella aktiverare har bland många andra funktioner även den specifika uppgiften att sätta igång bildning av senvävnad under fosterutvecklingen!

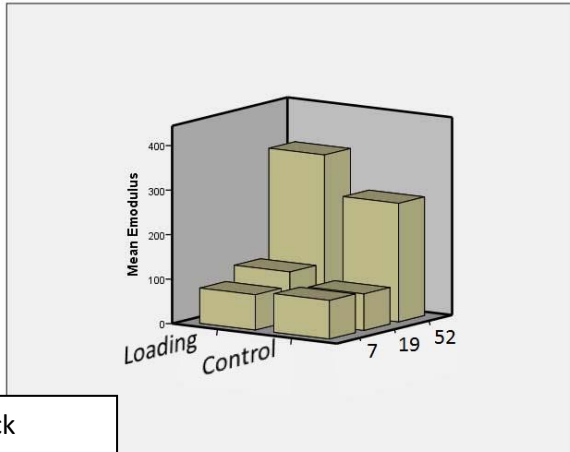
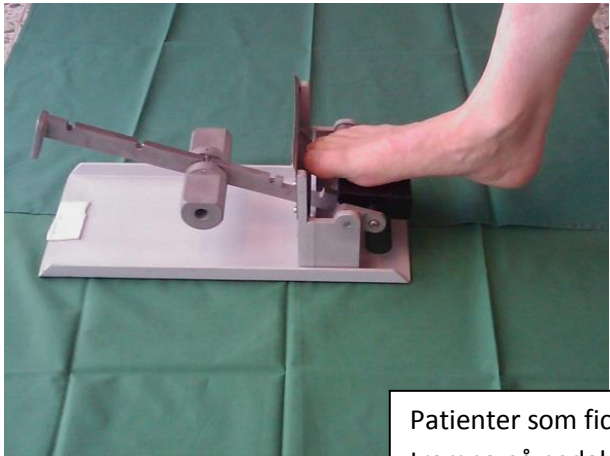


Vi har förstås undrat om belastning stimulerar läkning också i våra patienter. Många skulle nog anse detta självklart, men det är det inte. Problemet har studerats när det gäller brustna hälsenor. Man har funnit att patienter som får en rörlig ortos, eller som får ta av ortosen och vicka på foten då och då, blir nöjdare och anser att senan fungerar bättre. Men detta behöver inte betyda att hållfastheten ökat. Behandlingseffekten kan ju ha bestått i att man fått undan ödem runt fotleden och sluppit andra bieffekter av immobiliseringen. Dessutom går det ju bra att vicka på en fot, och även gå på den, utan att hälsenan utsätts för dragkrafter.

Vi gjorde därför en studie där patienter med hälseneruptur opererades (något som inte alls är säkert bättre än att låta bli) och sedan randomiserades till 7 veckor i en stel ortos eller en ortos som efter 3 veckor skulle tas av 2 gånger om dagen. Patienten fick då belasta sin hälsena 20 gånger i en enkel apparat som ökade motståndet för varje vecka.

Vid operationen hade patienterna fått små metallkulor insatta i senan. Genom att under efterförloppet låta patienterna belasta senan samtidigt som den röntgades, kunde vi mäta hur avståndet mellan kulorna ökades av en känd last och därmed räkna ut dess styvhet. Den grupp som fick belasta visade sig ha en påtagligt styvare sena både efter 3 månader och ett år! Dock märkte de ingen skillnad själva.





Patienter som fick trampa på pedalen (Loading) fick högre styvhet efter 19 och 52 veckor

### *Vad finns att läsa?*

Denna redogörelse bygger mest på forskning i min egen grupp. Belägg för nästan allt som ovan påstås kan man hitta om man söker på PubMed på "Aspenberg P AND tendon". Flera människor har genomfört denna forskning, bland andra Carina Forsberg, Olena Virchenko, Pernilla Eliasson, Therese Andersson, Malin Hammerman, Anna-Carin Lundin och Thorsten Schepull. I Olenas, Pernillas och Thorstens avhandlingar från Linköping finns sammanfattningar och litteratursammanställningar som kan ge en bra översikt.